

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՑԱՆ ԱՐԹՈՒՐ ԱՐՄԵՆԻ

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԲԱԶՄԱՑԻԿԼԻԿ
ԱԶԱՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ**

Բ. 00.03 - «Օրգանական քիմիա» և Բ.00.10 - «Կենսօրգանական քիմիա»
մասնագիտություններով քիմիական գիտությունների դոկտորի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ԱՐՄԵՆԻԱ ԱՐՏՄԱՐՏՈՎԻՉ

**ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПИРИМИДИНОВ
И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

ԱՎՏՈՐԵՓԵՐԱՏ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальностям
02.00.03 - «Органическая химия» и 02.00.10 - «Биоорганическая химия»

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և
դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Տ.Վ. Ղոչիկյան
Է. Հ. Չուխաջյան
Գ. Ս. Մելիքյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայաստանի ազգային ագրարային
համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2017 թ. ապրիլի 28-ին, ժամը 14⁰⁰-ին
ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում
գործող ՀՀ ԲՈՒՀ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան,
Ազատության 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքված է 2017 թ. մարտի 28-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ.



Գ.Ս. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и
фармацевтической химии НАН РА

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор
доктор хим. наук, профессор
доктор хим. наук, профессор

Т.В. Кочилян
Յ.Օ. Չухադջյան
Գ. Ս. Մելիքյան

Ведущая организация:

Национальный аграрный университет Армении

Защита диссертации состоится 28-го апреля в 14⁰⁰ часов на заседании Специализиро-
ванного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре
органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 28 марта 2017 г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.х.н.



Գ.Մ. Մակարյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Процесс глобализации, интенсивно начавшийся около четверти века назад и сопровождающийся непрерывным ухудшением биосферы и массовыми миграционными процессами, привел к увеличению воздействий на человека неблагоприятных факторов физико-химического и биологического характера и стрессогенных воздействий, что, в свою очередь, повлекло рост заболеваемости практически по всем нозологическим группам: от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний до психических расстройств и масштабных эпидемий. На этом фоне резко возрастает потребность в новых эффективных, избирательно действующих и малотоксичных лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения для фармакотерапии и химико-лабораторной диагностики различных заболеваний, а также в разработке оригинальных и усовершенствовании известных синтетических подходов для их получения.

В настоящее время более 90% новых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями, причем изучение механизма действия различных препаратов, в свою очередь, позволяет высветить тонкие механизмы конкретных биохимических процессов, что делает связь между органической химией гетероциклов и биоорганической химией и биохимией взаимонаправленной. В последние 10-15 лет методами высокопроизводительного скрининга (HTS) и комбинаторной химии различными исследовательскими группами и фармацевтическими фирмами среди моно- и полициклических азотистых гетероциклов были отобраны структуры – лидеры, на основе которых в медицинскую практику был введен ряд новых лекарственных препаратов.

Таким образом, химия азотсодержащих гетероциклических соединений (пиримидинов, пиридинов, пуринов, бензимидазолов и др.) и их конденсированных систем, один из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биоорганической химии.

Среди большого числа азотистых гетероциклов с различным размером циклов и числом гетероатомов, пиримидины и конденсированные пиримидины (пурины) наиболее распространены в природе, являясь обязательными компонентами всех живых организмов в качестве оснований нуклеиновых кислот, коферментов, медиаторов внутриклеточных сигналов, накопителей и переносчиков высокоэнергетических фосфатов и др.

Особое значение приобретают синтетические пиримидины и конденсированные пиримидины, представляющие структурные аналоги природных соединений с широким спектром биологической активности и рассматривающиеся как привилегированные структуры в синтезе физиологически активных соединений. В свою очередь, замещенные бензимидазолы, являющиеся по сути изостерами природных пуринов (дидеазапурины), также проявляют широкий спектр биологической активности и находятся в фокусе исследований по поиску новых лекарственных препаратов.

Более того, аннелирование различных гетероциклов с другими гетероциклами приводит к поликонденсированным соединениям с планарным строением и уникальным электронным контуром, которые объединяют в одной молекуле структурные мотивы различных фармакофоров, что позволяет ожидать от полициклических соединений новых интересных физико-химических и биологических свойств, не свойственных исходным гетероциклическим системам.

В настоящей работе обобщены систематические исследования по синтезу и предварительному биологическому изучению производных и аналогов пиримидинов, некоторых моно- и бициклических азотистых гетероциклов, а также полициклических азотсодержащих гетероциклических соединений на основе пиримидина, пиридина, бензимидазола и других.

Цель работы. Поиск новых биологически активных веществ в ряду полизамещенных пиримидинов, 1,2,4-триазинов, бензимидазола, изатина и полициклических азатетероциклов, включающих кольцевые системы пиримидина, пиридина, бензимидазола и ряда других:

1. разработка новых и оптимизация известных синтетических методов получения малоизученных пиримидиновых и других гетероциклических скаффолдов;

2. адаптация известных и разработка принципиально новых и удобных методов синтеза би-, три-, тетра-, пента- и гексациклических гетероциклов, объединяющих в структуре комбинации различных пяти- и шестичленных гетероциклических систем с атомами O, S, N;

3. изучение биологических свойств синтезированных соединений и установление связей между строением и биологической активностью с целью получения новых активных препаратов биомедицинского применения;

4. систематизация и обобщение результатов проведенных исследований, выяснение границ применимости обнаруженных новых синтетических подходов, создание научно-практических основ для выявления перспективных направлений в области синтеза и биологического изучения новых полициклических гетероциклических соединений потенциального медицинского применения.

Научная новизна. Синтезированы ранее неизвестные 5-(алкил, арилметил)-4-метил-2-[(E)-2-(4-арил(гетарил))-1-этинил]1,6-дигидро-6-пиримидиноны, 2,4,6-тризамещенные 5-(2-алкилсульфанил)этилпиримидины, новые аналоги известного препарата Bayer 428, пиримидиновые конъюгаты с различными гетероциклами (оксадиазол, триазол, фуран, пиримидин, бензимидазол, пурин), малоизученные гетерилдиарилметаны с остатками урацилов, хинолинов и пиридо[1,2-а]пиримидина, замещенные пиримидин-5-алканкарбоновые кислоты, а также осуществлено N-алкилирование урацила, 5-галогенурацилов, бензимидазолов, изатина и перацилированных β-D-рибофуранозильных и α-D-глюкопиранозильных производных 6-азаурацила.

Взаимодействием 3-(4-метил-2-фенил-6-хлор-5-пиримидинил)пропановой- и 2-метилпропановой кислот с ариламинами синтезированы соответствующие 4-ариламинопроизводные, термической циклизацией которых в ПФК получены малоизученные замещенные 5,6,7,8-пиридо[2,3-d]пиримидины. В ходе изучения конденсации 2-фенил-6-метил-3,4-дигидро-4-оксо-пиримидин-5-илпропановой и 2-метилпропановой кислот с различными аминами (2-аминопиридин, *n*-толуидин и 2-аминофенол) в ПФК обнаружено, что указанная реакция приводит к нециклическим продуктам или производным пиридо[2,3-d]пиримидинов в зависимости от основности амина и присутствия 2-метильной группы в остатке пропановой кислоты.

Взаимодействием 2-амино-6-метокси-1,3-бензотиазола с малоновыми эфирами синтезированы новые 3-замещенные 8-метокси-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидины, строение которых как 2-гидрокси-4-оксоаутомеров однозначно доказано.

Впервые предложены и эффективно использованы в синтезе полициклических азатетероциклов легкодоступные 2-фенил- и (4-метилфенил)-6-метил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-илпропановая и 2-метилпропановая-, а также 3-(6-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)пропановая- и 2-метилпропановая кислоты.

Реакцией замещенных 2-арилпиримидин-5-илпропановых кислот с 1,2-диаминами в полифосфорной кислоте (ПФК), а также замещенных 2-тиоксопиримидин-5-илпропановых кислот - в присутствии новой каталитической системы ПФК / $ZnCl_2$, получены производные три-, тетра- и пентациклических гетероциклических систем - имидазо-, бензо[4,5]имидазо- и нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина.

Установлено, что в основе химизма обнаруженной гетероциклизации 5-пиримидинилпропановых кислот с 1,2-диаминами в ПФК или в смеси ПФК / хлористый цинк для неактивных синтонов лежит одnoreакторный тандемный процесс конденсации 1,2-диаминов с карбоксильной группой производных пиримидин-5-илпропановых кислот и прямого нуклеофильного замещения гидроксильной группы пиримидинового кольца азотным нуклеофилом.

Рассмотрено влияние электронных и пространственных факторов на возможность протекания обнаруженной гетероциклизации, а в случае 1,2-диаминонафталина методом рентгеноструктурного анализа (РСА) доказана ее региоселективность.

Осуществлена успешная адаптация классического подхода Ниментовского для получения производных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов из антралиновой кислоты и 1,2-диаминобензола к синтезу производного новой гетероциклической системы - бензимидазо[1,2-с]пиримидо[5,4-е]пиримидина путем использования в качестве исходного соединения 2-фенил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-карбоновой кислоты - пиримидинового гетероаналога антралиновой кислоты, а также получены новые 6-сульфанилзамещенные бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины.

Показано, что конденсация 2-(цианометил)бензимидазола в качестве C,N-бинуклеофила с замещенными гетероциклическими *o*-хлоркарбальдегидами в ДМФА протекает по типу некаталитического тандемного процесса, в результате чего синтезированы новые пента- и гексациклические гетероциклические системы.

Установлено, что взаимодействие 2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она с 4-нитробензальдегидом и 2-хлор-3-хинолинкарбальдегидом в CH_3COOH в присутствии H_2SO_4 , в отличие от литературных данных, приводит к производному пентациклической гетероциклической системы пиридо[1,2-а]пиридо[1'',2'':1',2']пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина.

Разработан принципиально новый, экологически приемлемый и удобный метод синтеза производных биологически активных три- и тетрациклических гетероциклических систем бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина и бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолина, основанный на взаимодействии 1,2-диаминобензола с замещенными 2-алкилсульфанилпиримидинами и 2-алкилсульфанилхиназолинами. В отличие от всех известных подходов к упомянутым гетероциклическим системам, новая альтернативная стратегия реализуется по каскадному механизму - аннелированием циклической системы бензимидазола к замещенному пиримидиновому и хиназолиновому кольцам, для объяснения которой привлечен механизм ANRORC.

Показаны хемоселективный характер обнаруженной ANRORC-трансформации, а также региоселективность в реакции метилирования производного бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина.

Строение синтезированных соединений доказано современными физико-химическими методами, включая масс-спектрометрию, ИК- и ЯМР-спектроскопию (ЯМР 1H и ^{13}C , методы двойного резонанса, DEPT, HMQC, NOESY). В нескольких сложных случаях строение целевых соединений однозначно подтверждено методом РСА.

Практическая ценность. Разработаны методы синтеза новых замещенных пиримидинов и их азааналогов, хинолинов, бензимидазолов, а также конъюгатов пирими-

динов с триазолом, фураном, оксадиазолом, пиримидином, бензимидазолом, пурином, что в сочетании с изучением их биологической активности создает рациональную базу для дальнейшего целенаправленного поиска активных препаратов.

Разработаны препаративные методы синтеза 2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов и 3-замещенных-2-гидрокси-8-метокси-4Н-бензо[4,5]тиазоло[3,2-a]пиримидин-4-онов.

На основе разработанного принципиально нового эффективного метода синтеза полициклических азаетероциклов конденсацией легкодоступных замещенных 5-пиримидинилпропановых кислот с 1,2-диаминами и последующей трансформации функциональных групп созданы предпосылки для синтеза ранее труднодоступных три-, тетра- и пентациклических азаетероциклических соединений. Расширен круг реакций гетероциклизации, протекающих в среде ПФК и предложена новая каталитическая система ПФК / $ZnCl_2$, позволяющая реализовать гетероциклизацию в случае неактивных синтонов.

Обнаруженная ANRORC-трансформация замещенных 2-алкилсульфанилпиримидинов в замещенные бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидины и бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолины открывает широкие синтетические возможности для эффективного и экологически безопасного получения и последующего изучения интересных классов три- и тетрациклических гетероциклических соединений без использования 2-аминобензимидазола, получаемого из высокотоксичных исходных соединений, а также открывает возможности для синтеза новых аннелированных бензимидазолов.

Изучение биологических свойства синтезированных соединений позволило вывести определенные корреляции между строением и биологической активностью и наметить пути дальнейших исследований.

Выявлены несколько соединений с выраженной биологической активностью:

4-метил-2-фенил-5-[2-(4-фенил-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидион, обладающий выраженным ингибирующим действием в отношении перекисного окисления липидов;

5-{бис[4-(диметиламино)фенил]метил}пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион, 4-метил-2-фенил-5,6,8,9-тетрагидроимидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидин, 6-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ол и 4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[1',2':1,6]пиридо[2,3-d]пиримидин, обладающие выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий;

2-гидрокси-3-(2-циклопентилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он и 2-гидрокси-3-(2-изобутилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он, обладающие высокими ингибирующими свойствами в отношении моноаминоксидазы (МАО), причем второе соединение, будучи аналогичным по силе индопану, почти в 6 раз менее токсично.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 29 статьях, 8 тезисах докладов конференций.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на: Конференции, посвященной 60-летию Национального Центра Онкологии "Современные аспекты онкологии" (Ереван, 2006); Международном симпозиуме под эгидой ЮНЕСКО "Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики" (Ереван, 2007); V Съезде онкологов и радиологов СНГ (Ташкент, 2008); II Международной конференции "Advances in Heterocyclic Chemistry" (Тбилиси, 2011).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 247 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения ре-

зультатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (389 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 14 таблиц, 22 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Моноциклические и конденсированные гетероциклические соединения – основная структурная платформа в разработке новых препаратов биомедицинского значения.

В этом плане весьма актуальны исследования в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений и, в частности, пиримидинов и их конденсированных производных ввиду повсеместной распространенности различных пиримидинов в живой природе, проявляемой ими разносторонней биологической активности и возможностью функционализации производных пиримидинов. Кроме того, разработка принципиально новых методов синтеза пиримидинконденсированных полиазгетероциклов со структурными мотивами других фармакофорных гетероциклов (пиридина, бензотиазола, бензимидазола, хиназолина, хинолина), их химические модификации и доказательства строения новых гетероциклов весьма актуальны как для дальнейшего развития химии гетероциклических соединений, так и поиска новых биологически активных соединений.

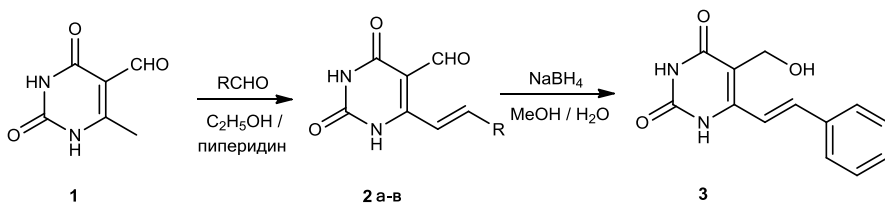
В соответствии с логикой изложения, ниже представлены наши исследования, начиная от синтеза пиримидинов и, затем, полициклических азгетероциклов по степени аннелирования, тем более что полициклические соединения получены из моноциклических и бициклических предшественников.

1. СИНТЕЗЫ ПИРИМИДИНОВ

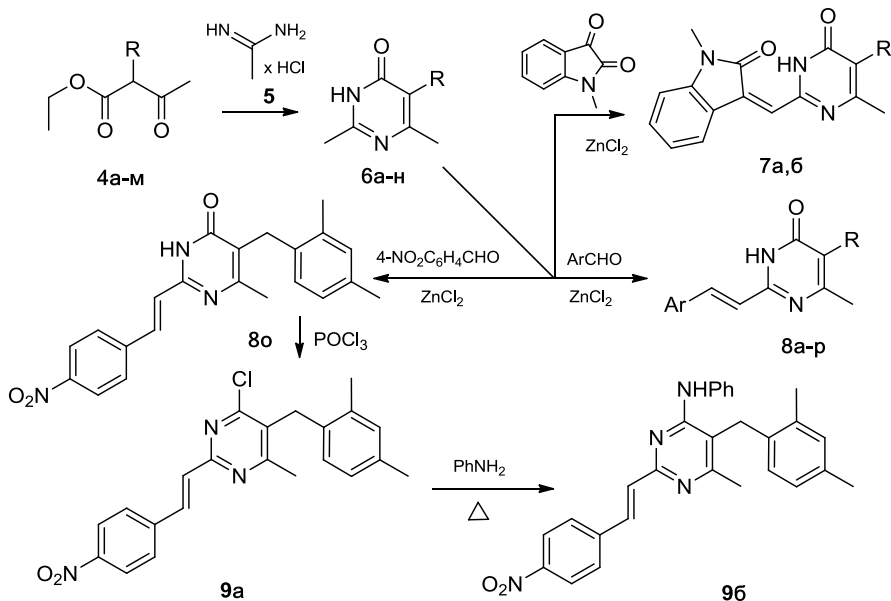
1.1. 2-Стирилпиримидины – гетероциклические аналоги стильбенов

Учитывая, что стирилпроизводные пиримидинов, являющиеся гетероциклическими аналогами стильбенов, проявляют широкий спектр биологической активности, нами, исходя из 2,4-диоксо-6-метил-5-формилпиримидина (**1**) синтезированы пиримидины **2а-в**, **3**, а из полученных конденсацией ацетоуксусных эфиров **4а-м** с ацетамидином **5** 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов **6а-н** – соединения **7а,б**, **8а-р** и продукты их превращений **9а,б**, по схемам 1 и 2:

Схема 1



2а-в. R = Ph (**а**); 2-НОС₆H₄ (**б**); 2-фурил (**в**).



4a-m: R = Pr (**a**); Bu (**б**); CH(CH₂)₄ (**в**); CH₂C(Me)=CH₂ (**г**); (CH₂)₄Me (**д**); CH₂CH₂CHMe₂ (**е**); (CH₂)₃Me (**ж**); Bn (**з**); CH₂(4-MeOC₆H₄) (**и**); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**к**); CH₂(2-ClC₆H₄) (**л**); CH₂CH₂COOEt (**м**). **6a-h:** Pr (**a**); Bu (**б**); CH(CH₂)₄ (**в**); CH₂C(Me)=CH₂ (**г**); CH₂(CH₂)₃Me (**д**); CH₂CH₂CHMe₂ (**е**); CH₂(CH₂)₄Me (**ж**); Bn (**з**); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**и**); CH₂(4-MeOC₆H₄) (**к**); CH₂(2-ClC₆H₄) (**л**); CH₂CH₂COOEt (**м**); CH₂CH₂COOH (**н**). **7a,б:** R = Bu (**a**); CH(CH₂)₄ (**б**). **8a-p:** R, Ar: Pr, 4-NMe₂C₆H₄ (**a**); (CH₂)₄Me, 4-NO₂C₆H₄ (**б**); (CH₂)₄Me, 4-BrC₆H₄ (**в**); CH₂CH₂CHMe₂, 4-BrC₆H₄ (**г**); Bn, 4-BrC₆H₄ (**д**); CH₂(4-MeOC₆H₄), 3-BrC₆H₄ (**е**); CH₂(2-ClC₆H₄), 4-NO₂C₆H₄ (**ж**); CH₂CH₂COOEt, 3-BrC₆H₄ (**з**); CH₂CH₂COOH, 4-NO₂C₆H₄ (**и**); CH₂CH₂COOH, 4-HOC₆H₄ (**к**); CH₂CH₂COOH, 2-HOC₆H₄ (**л**); CH₂CH₂COOH, 2-FC₆H₄ (**м**); CH₂CH₂COOH, 3-C₆H₄N (**н**); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄) (**о**); (CH₂)₄Me, 4-NMe₂C₆H₄ (**п**); Pr, (6-метокси-2-хинолинол)-3-ил (**p**).

Установлено, что взаимодействие пиридинонов **6б,в** с 1-метилизатином протекает региоселективно с вовлечением CH₃-группы в положении 2 пиридинового кольца, приводя к образованию 2-метиленовых производных **7а,б** и, преимущественно, одного геометрического изомера с Z-конфигурацией. Об этом свидетельствуют спектры ЯМР ¹H и NOESY 5-бутилпроизводного **7а**. В спектре NOESY указанного соединения отсутствуют кросс-пики между протоном экзоциклической двойной связи и протонами метиленовых групп бутильного заместителя, что свидетельствует о конденсации 2-CH₃-группы кольца. Более того, для основного геометрического изомера наблюдается ЯЭО между протоном экзоциклической этиленовой группы и H⁴

фенильной группы фрагмента изатина, что свидетельствует о (Z)-конфигурации. На основании этих данных, строение 5-замещенных 2-[(E)-2-арил-1-этинил]-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинов **8a-p** в виде 2-региоизомеров предложено нами по аналогии со строением соединения **7a**. Кроме того, строение 2,4,5-тризамещенных 1,6-дигидро-6-пиримидинов **6б** и **6г** как циклических лактамов и пикрата 2-[(E)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этинил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (**8п**) подтверждено данными РСА (рис. 1-3).

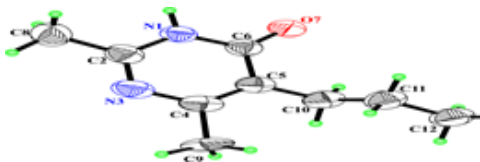


Рис. 1. 5-Бутил-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидион (**6б**).

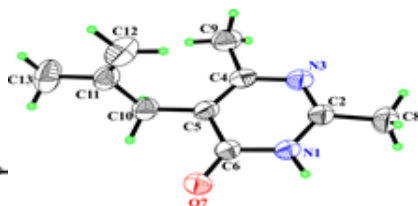


Рис. 2. 2,4-Диметил-5-2-(металлил)-дигидро-6-пиримидинона (**6г**).

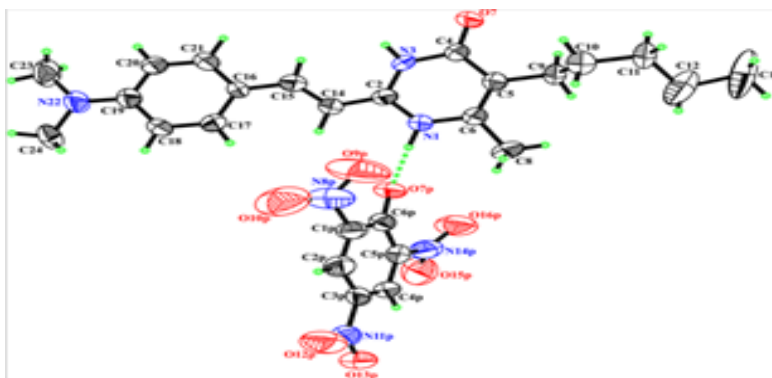
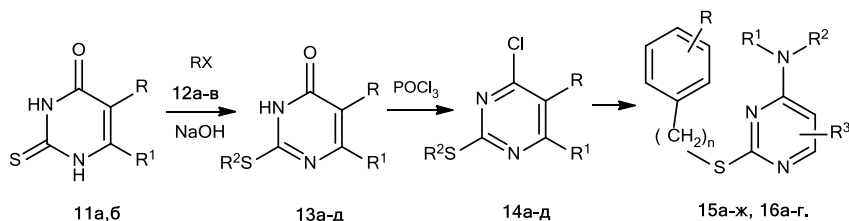


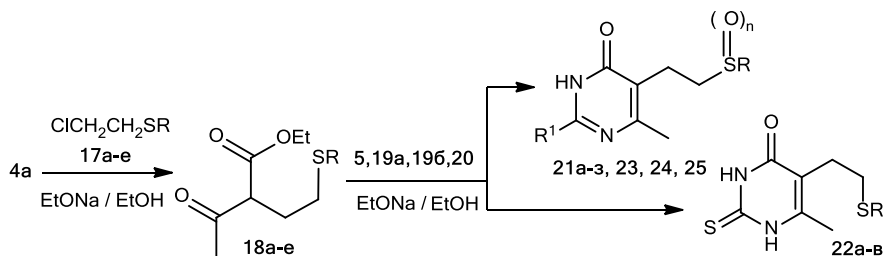
Рис. 3. Пикрат 2-[(E)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этинил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (**8п**).

1.2. 2,4,5- и 2,4,6-Замещенные пиримидины - аналоги препарата Bayer DG-42 и 2,4,6-замещенные 5-(2-алкилсульфанил)этилпиримидины

В развитие исследований по изучению антиметаболитов пиримидинового обмена, синтезированы новые аналоги химиотерапевтически активных пиримидинов **10a**, **10б** - соединения **13-16** и ранее неизвестные 2,4,6-замещенные 5-(2-алкилсульфанил)этилпиримидины и продукты их превращений **21-25** по схемам 3 и 4:



11a,б. R, R¹ = Me, H (**а**); H, Me (**б**); **12a-в.** R = 4-NO₂C₆H₄(CH₂)₂CH₂Br (**а**); 3-NO₂-4-MeOC₆H₃CH₂Cl (**б**); 4-FC₆H₄CH₂Cl (**в**). **13a-д, 14a-д.** R, R¹, R² = Me, H, 4-NO₂C₆H₄-(CH₂)₃ (**а**); Me, H, CH₂(3-NO₂-4-MeOC₆H₄) (**б**); H, Me, 4-NO₂C₆H₄(CH₂)₃ (**в**); H, Me, CH₂(3-NO₂-4-MeOC₆H₄) (**г**); H, Me, CH₂(4-FC₆H₄) (**д**). **15a-ж:** R³ = 5-Me. **16a-г:** R = 6-Me, 3-NO₂-4-MeO, H, R¹, R², n = 4-NO₂, Me, Me, 3 (**а**); 4-NO₂, H, Me, 3 (**б**); 3-NO₂-4-MeO, Et, Et, 1 (**в**); 3-NO₂-4-MeO, H, H, 1 (**г**); 3-NO₂-4-MeNH, H, Me, 1 (**д**); 4-NO₂, H, Ph, 3 (**е**); 3-NO₂-4-MeO, H, CMe₃, 1 (**ж**). **16a-г:** R, R¹, R², n = 4-F, H, 3,5-Me₂C₆H₃, 1 (**а**); 3-NO₂-4-MeO, Me, Me, 1 (**б**); 4-NO₂, H, 4-MeC₆H₄, 1 (**в**); 4-F, H, 4-MeOC₆H₄, 1 (**г**).



17a-e, 18a-e. R = Bu (**а**); *iso*-Bu (**б**); (CH₂)₄Me (**в**); CH₂C(Me)=CH₂ (**г**); CH₂(2-ClC₆H₄) (**д**); CH₂(4-EtOC₆H₄) (**е**). **21a-3.** R, R¹ = Bu, Me (**а**); R = *iso*-Bu, Me (**б**); (CH₂)₄Me, Me (**в**); CH₂(2-ClC₆H₄), Me (**г**); (CH₂)₄Me, Ph (**д**); (CH₂)₂Me, Bn (**е**); (CH₂)₄Me, Bn (**ж**); CH₂C(Me)=CH₂, Ph (**з**). **21a-3.** n = 0. **22a-в.** R = Bu (**а**); (CH₂)₄Me (**б**); CH₂(4-EtOC₆H₄) (**в**). **23.** R = CH₂(2-ClC₆H₄), R¹ = Me, n = 1. **24.** R = Bu, R¹ = SpR, n = 0. **25.** R = Bu, R¹ = 4-COONC₆H₄NH, n = 0.

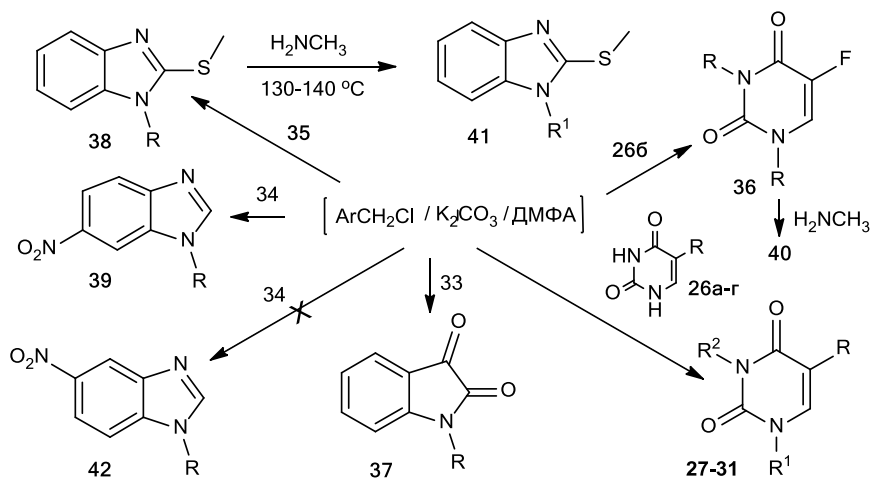
Алкилированием в спирте исходных 2-меркаптопиримидинов **11a,б** алкилгалогенидами **12a-в** получены соответствующие S-алкилпроизводные **13a-д**, которые действием хлорокиси фосфора переведены в 4-хлорпроизводные **14a-д** и амилолизом - в целевые пиримидины **15a-ж, 16a-г**. Изучение спектра ЯМР ¹H пикрата 4-анилинопроизводного **15e** показало, что молекула существует в двух стабильных конформациях из-за заторможенности вращения вокруг C-N связи, обусловленной делокализацией двойной связи в системе N=C-N.

Пиримидины **21a-3, 22a-в** получены взаимодействием замещенных ацетоуксусных эфиров **18a-е** с ацетамидином **5**, бензамидином **19a**, фенилацетамидином **196** и тиомочевинной **20** в этаноле в присутствии этилата натрия.

1.3. N-Алкилированные пиримидины и некоторые другие азотистые гетероциклы

В развитие исследований по синтезу биологически активных производных пиримидинов, взаимодействием урацилов **26а-г** с бензилгалогенидами синтезированы новые N-моно и N¹,N³-бисзамещенные урацилы и 5-галогенурацилы **27-31**. Кроме того, учитывая, с одной стороны, фармакофорные свойства 4-метокси-3-нитробензильной группы, а с другой – крайне малое число ее производных, алкилированием ряда гетероциклов – 5-фторурацила (**266**), изатина (**33**), 5-нитро-1Н-бензо[d]имидазола (**34**) и 1Н-бензо[d]имидазол-2-илметилсульфида (**35**) 4-метокси-3-нитробензилхлоридом (**126**), синтезированы соответствующие N-(4-метокси-3-нитро)бензилпроизводные **36-39**, по схеме 5:

Схема 5



26. R = H (**a**); F (**б**); Br (**в**); I (**г**); **27.** R, R¹, R² = H, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), H (**a**); H, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), CH₂(2,5-Me₂C₆H₃) (**б**); **28.** R, R¹, R² = F, CH₂(2,4-Me₂C₆H₃), H (**a**); F, CH₂(2,4-Me₂C₆H₃), CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**б**); F, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), H (**в**); F, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), CH₂(2,5-Me₂C₆H₃) (**г**); **29.** R, R¹, R² = Br, CH₂(2,4-Me₂C₆H₃), H (**a**); Br, CH₂(2,4-Me₂C₆H₃), CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**б**); Br, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), H (**в**); Br, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), CH₂(2,5-Me₂C₆H₃) (**г**); Br, CH₂(2-ClC₆H₄), H (**д**); Br, CH₂(2-ClC₆H₄), CH₂(2-ClC₆H₄) (**е**); Br, CH₂(4-ClC₆H₄), H (**ж**); Br, CH₂(4-ClC₆H₄), CH₂(4-ClC₆H₄) (**з**); **30.** R, R¹, R² = I, CH₂(2,4-Me₂C₆H₃), H (**a**); I, CH₂(2,4-Me₂C₆H₃), CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**б**); I, CH₂(2-ClC₆H₄), CH₂(2-ClC₆H₄) (**в**); **31.** R = H, R¹ = 4-метил-2-(4-метокси-3-нитро)бензилсульфанилпиримидин-6-ил, R² = H; **36-39.** R = CH₂(3-NO₂-4-MeOC₆H₃); **40, 41.** R = CH₂(3-NO₂-4-MeNHC₆H₃);

Положение бензильной группы в монозамещенных производных на примере соединений **27а** и **28в** определено на основании NOESY спектров, из которых следует, что группа CH₂ и Н-6 атом пиримидина пространственно сближены, что свидетельст-

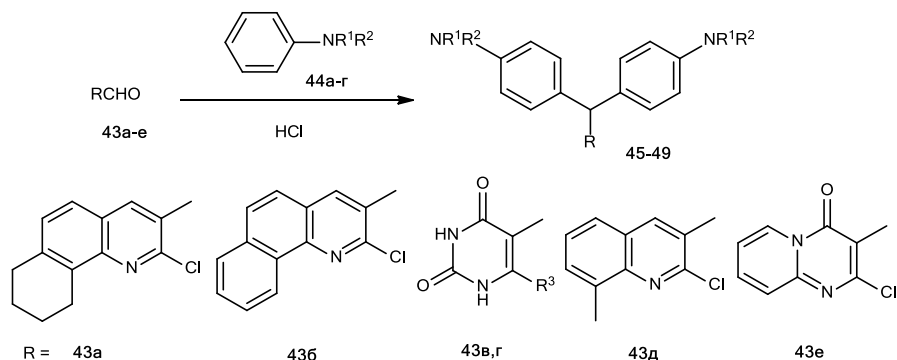
вует о N¹-замещении в кольце урацила. Урацил проалкилирован 4-метил-2-(4-метокси-3-нитро)бензилсульфанил-6-хлорпиримидином с образованием N-пиримидинилпиримидина **31**, а взаимодействие 5-фторурацила с 4-этоксibenзилхлоридом в аналогичных условиях неожиданно приводит к деструкции пиримидинового кольца и образованию 1,3-ди-(4-этоксibenзил)мочевины (**32**).

Установлено, что N-алкилирование 5-нитро-1H-бензо[d]имидазола (**34**) 4-метокси-3-нитробензилхлоридом протекает региоселективно с образованием изомера **39**, строение которого доказано на основании спектра NOESY 2D. Так, для NCH₂-группы наблюдаются четыре NOE пика от пространственно близко расположенных протонов: двух протонов H², H⁶ в фенильной группе C₆H₃CH₂, а также протонов H² и H⁷. Кроме того, отсутствие NOE между группой CH₂ и протоном H⁴ также свидетельствует в пользу N¹-бензил-6-NO₂-изомера **39**. Соединения **36** и **38** далее введены во взаимодействие с метиламином с образованием, соответственно, соединений **40** и **41**. Нагревание N,N-биспроизводного 5-фторурацила **36** с водным раствором метиламина в автоклаве при 160-170 °С сопровождается деструкцией пиримидинового кольца и образованием симметричной дизамещенной мочевины (NHR)₂CO **40**.

1.4. Гетероциклические аналоги триарилметанов

В связи с недостаточной исследованностью гетероциклических аналогов триарилметанов и в целях дальнейшего изучения их биологических свойств, взаимодействием гетероциклических альдегидов с анилинами в HCl синтезированы новые гетерилдиарилметаны **45-49**, схеме 6:

Схема 6



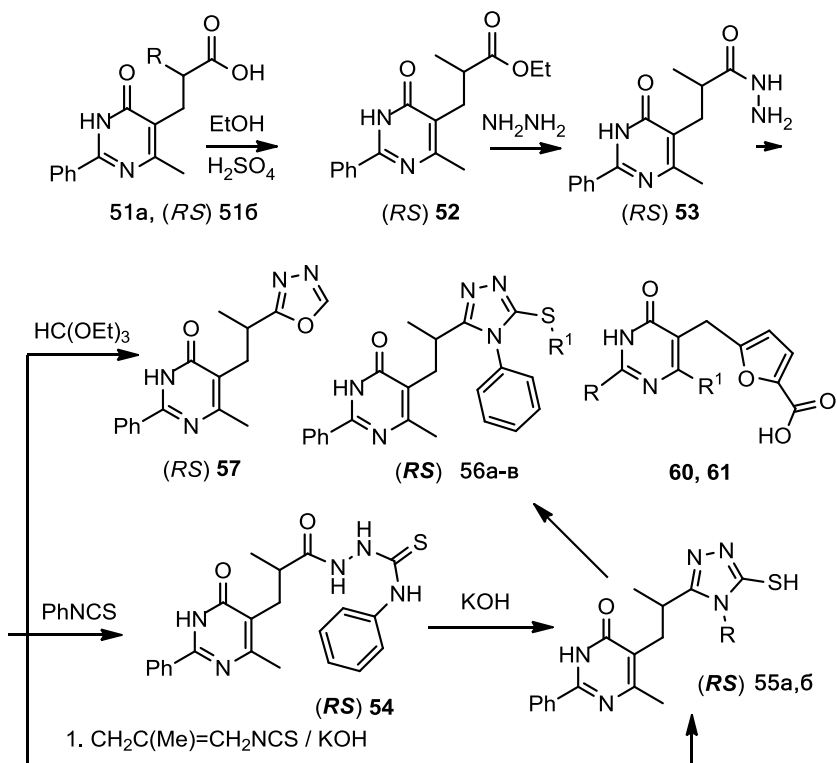
43в,г. R³ = H (**в**); Me (**г**). **44а-г.** R¹, R² = Me, Me (**а**); Et, Et (**б**); H, *iso*-Bu (**в**); Bn, Bn (**г**). **45а.** R = **43а**, R¹ = R² = Me; **45б.** R = **43а**, R¹ = R² = Et; **46а.** R = **43б**, R¹ = R² = Me; **46б.** R = **43б**, R¹ = R² = Et; **47а.** R = **43в**, R¹ = R² = Me, R³ = H; **47б.** R = **43в**, R¹ = R² = Me, R³ = H; **47в.** R = **43в**, R¹ = H, R² = *iso*-Bu, R³ = H; **47г.** R = **43в**, R¹ = H, R² = *iso*-Bu, R³ = H; **48а.** R = **43г**, R¹ = R² = R³ = Me; **48б.** R = **43г**, R¹ = R² = Et, R³ = Me; **49а.** R = **43д**, R¹ = R² = Me; **49б.** R = **43д**, R¹ = R² = Et; **50.** R = **43е**, R¹ = R² = Me.

1.5. Пиримидиновые конъюгаты с пятичленными гетероциклами

В контексте изучения конъюгатов пиримидинов с гетероциклами, нами синтезированы замещенные 5-[2-(4-фенил(металлил)-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-1,6-дигидро-6-пиримидиноны, а также конъюгаты пиримидина с 1,3,4-оксадиазолом и фураном, с целью дальнейшего исследования их биологической активности.

Из возможных ретросинтетических подходов к целевым пиримидинил-1,2,4-триазолам и 1,2,4-оксадиазолам в качестве исходного соединения наиболее удобным представляется использование замещенной пиримидинил-5-пропановой кислоты **51a**, которую последовательно превращают в этиловый эфир **52**, гидразид **53** и замещенные тиосемикарбазиды. Последние (в случае металлилпроизводного без выделения) в щелочной среде гладко циклизируются в целевые соединения **55a,б**, по схеме 7:

Схема 7



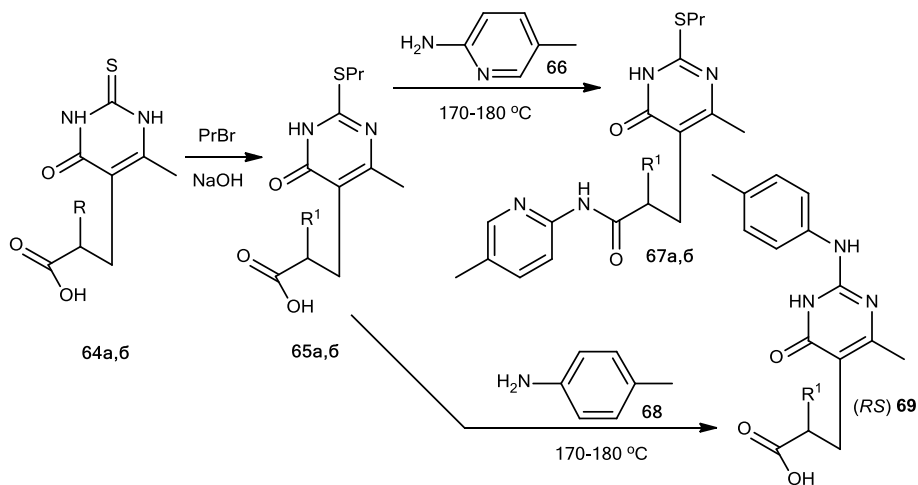
51a,б. R = H (**a**); Me (**б**). **55a,б.** R = Ph (**a**); CH₂C(Me)=CH₂ (**б**). **56a-б.** R¹ = Bn (**a**); CH₂-(2-ClC₆H₄) (**б**); CH₂-(3-NO₂-4-MeOC₆H₄) (**в**). **52-56.** R = Me. **60.** R = Ph, R¹ = OH. **61.** R = Bn, R¹ = Me.

В свою очередь, в синтезе замещенных 5-(2-(5-карбокситиофурилметил)пиримидинон-ов **60,61** реализована стратегия, основанная на алкилировании малонового эфира (**58**) и ацетоуксусного эфира (**4a**) метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (**59**) и конденсации полученных замещенных малонового и ацетоуксусного эфиров с бензамидином (**19a**) и фенилацетамидином (**19b**).

1.6. Карбокси-, карбоксиалкилпиримидины и их производные и некоторые новые пиримидины

Проведены исследования в области синтеза различных пиримидинил-5-карбоновых кислот и их производных **64-78**, а также новых замещенных пиримидинов **79-83**, по схеме 8:

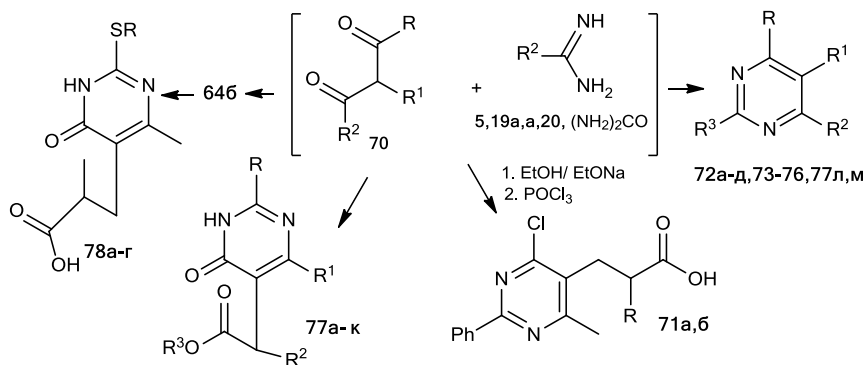
Схема 8



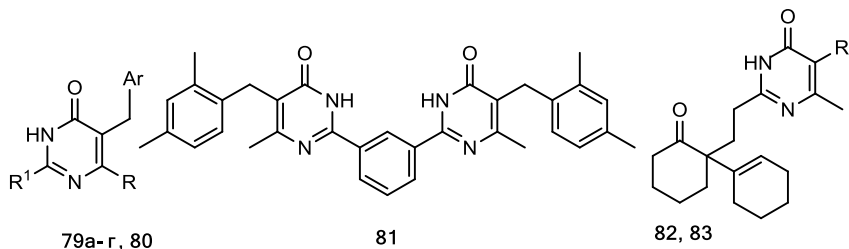
64a,b. R = H (a); Me (b). **65a,b; 67a,b.** R¹ = H (a); Me (b). **69.** R¹ = Me.

Алкилированием замещенных 2-тиоксо-5-пиримидинилпропановых кислот **64a,b** бромистым пропилом получены 2-пропилсульфанилпроизводные **65a,b**, которые при нагревании с 2-амино-5-метилпиридином образуют пиридил-2-пропанамиды **67a,b**, а кислота **65a** с *n*-толуидином - 2-(4-толуидино)пиримидинил-5-пропановую кислоту (**69**).

Взаимодействием предварительно функционализированных исходных - 1,3-дикарбонильных соединений **70** с амидинами **5, 19a,b**, тиомочевинной **20**, мочевиной и последующими превращениями получены замещенные пиримидинил-5-карбоновые-, -уксусные, -пропановые, -бутановые кислоты и их производные **71a,b, 72a-d - 77a-m**, а также пиримидины **79a-g-83**, представленные на общей схеме 9:



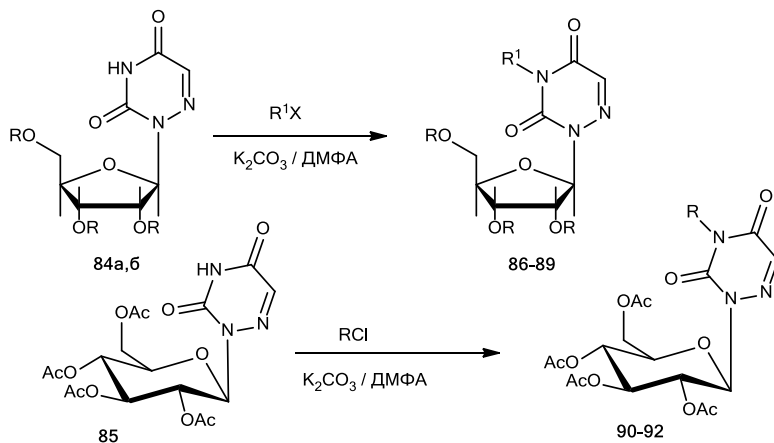
71а,б. R = H (**а**), Me (**б**). **72а-в, 73-76.** R, R¹, R², R³ = OH, COOH, H, Ph (**а**); Cl, COOH, H, Ph (**б**); NH(4-MeC₆H₄), CONH(4-MeC₆H₄), H, Ph (**в**); COOH, H, OH, Ph (**73**); OH, CH₂OCH₂CH₂SPr, Me, OH (**74**). NHCH(Me)Et, CH₂CH₂COOH, Me, Ph (**75**); OH, CH₂CH₂CONH(4-COOEtC₆H₄), Me, NH(4-COOEtC₆H₄) (**76**). **77а-к:** R, R¹, R², R³ = Me, Me, Me, H (**77а**); Bn, OH, H, H (**77б**); Bn, OH, H, Bu (**77в**); SH, Me, H, H (**77г**); SPr, Me, H, H (**77д**); NHCH₂CH₂OH, Me, H, H (**77е**); Ph, Me, H, H (**77ж**); OH, Me, H, H (**77з**); Bn, OH, Me, H (**77и**); SPr, Me, (CH₂)₃Me, H (**77к**). **77л,м:** R, R¹, R², R³ = OH, (CH₂)₃COOEt, OH, Ph (**77л**); OH, (CH₂)₃COOH, OH, Ph (**77м**). **78а-г.** R = Bu (**а**); Bn (**б**); CH₂(2-ClC₆H₄) (**в**); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**г**).



79а-г, 80. Ar, R, R¹ = Ph, OH, SCH(Me)COOH (*RS*) (**а**); 2,4-Me₂C₆H₃, Me, NHCN (**б**); Ph, Cl, OH (**в**); Ph, NHMe, OH (**г**); 4-MeOC₆H₄, Me, SH (**80**). **82.** R = Me; **83.** R = CH₂(2,4-Me₂C₆H₃).

1.7. N⁴-Алкилированные 2,3,5-три-О-ацил-β-D-рибофуранозил- и 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил-6-азаурацилы

В продолжение исследований по синтезу нуклеозидов, взаимодействием перацелированных гликозидов **84а,б, 85** с алкилгалогенидами синтезированы ранее неизвестные N⁴-алкилированные нуклеозиды 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона (6-азаурацила) **86-92**, по схеме 10:



84a,б. R = Ac (**а**); Bz (**б**). **86-89.** R, R¹ = Ac, Bu (**86**); Bz, CH₂(3-COOMe-4-HOC₆H₅) (**87**); Ac, Bn (**88**); Ac, CH₂(3-Br-4-MeOC₆H₃) (**89**). **90-92.** R = CH₂(3-NO₂-4-MeOC₆H₃) (**90**); CH₂(3-Br-4-MeOC₆H₃) (**91**); CH₂(2-ClC₆H₄) (**92**).

Строение синтезированных соединений доказано спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, а N⁴-бензил-2-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона (**88**) – также PCA (рис. 4).

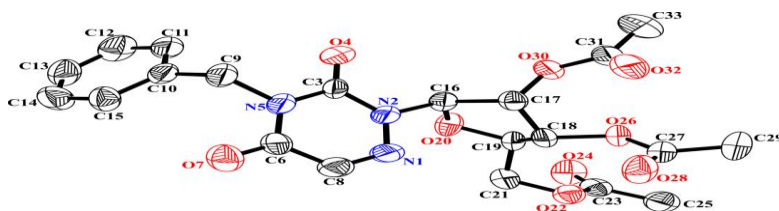


Рис. 4. Строение молекулы N⁴-бензил-N²-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона (**88**).

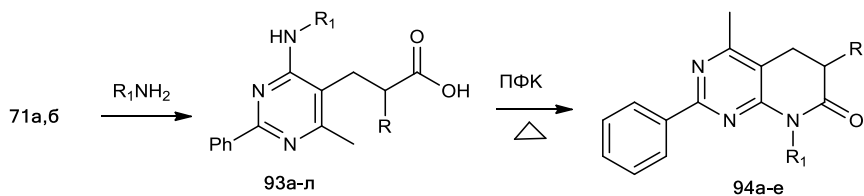
2. Синтезы полициклических азгетероциклов

2.1. 5,6,7,8-Тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидины, пиридо[1,2-a]пиримидины, бензотиазоло[2,3-d]пиримидины

2.1.1. 5,6,7,8-Тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидины и пиридо[1,2-a]пиримидины

В качестве исходных соединений в синтезе производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов нами использованы доступные замещенные 4-хлорпиримидин-5-илпропановые кислоты **71a,б**, последовательные превращения которых представлены на схеме 11:

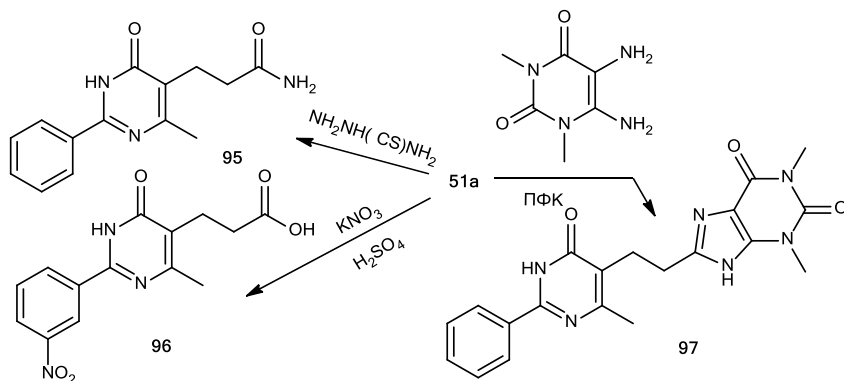
Схема 11



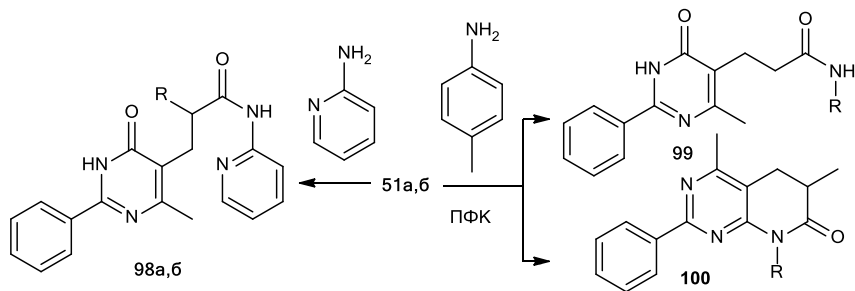
93a-л. R, R^1 = H, Ph (а); H, 2-MeC₆H₄ (б); H, 4-MeC₆H₄ (в); H, 4-MeOC₆H₄ (г); H, 4-COOEtC₆H₄ (д); Me, Ph (е); Me, 2-MeC₆H₄ (ж); Me, 4-MeC₆H₄ (з); Me, 2-MeOC₆H₄ (и); Me, 4-COOEtC₆H₄ (к); Me, H (л). **94a-e.** R, R^1 = H, Ph (а); H, 2-MeC₆H₄ (б); H, 4-MeC₆H₄ (в); H, 4-MeOC₆H₄ (г); Me, Ph (д); Me, 4-COOEtC₆H₄ (е).

Взаимодействием 4-хлорпиримидинил-5-пропановых кислот **71a,b** с анилинами синтезированы 4-анилинопиримидинил-5-пропановые кислоты **93a-л**, которые внутримолекулярной термической циклизацией в среде ПФК образуют 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидины **94a-e**. Соединения с асимметрическим атомом углерода получены в виде рацематов. Осуществлены также некоторые превращения кислоты **51a** с получением амида **95**, *m*-нитропроизводного **96** и конъюгата пиримидина – пурина **97**, по схеме 12:

Схема 12



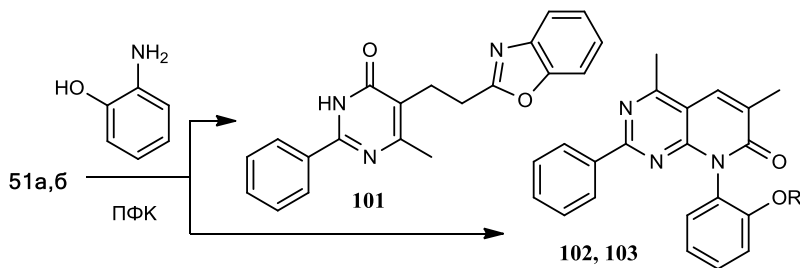
Далее были изучены возможные пути синтеза 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов непосредственной конденсацией замещенных пиримидинил-5-пропановых кислот **51a,b** с ароматическими моноаминами, в частности 2-аминопиридином, *n*-толуидином и 2-аминофенолом в ПФК, по схеме 13. Конденсация указанных кислот с 2-аминопиридином протекает только до образования амидов **98a,b**, по-видимому, ввиду относительно слабой основности 2-аминопиридина (pK_a , 6,86) и протонирования кольцевого атома азота пиридина в ПФК.



98a,б. R = H (а); Me (б). **99, (RS) 100.** R = 4-MeC₆H₄.

Взаимодействие этих же кислот с *n*-толуидином (pK_a 8,83) в аналогичных условиях протекает по-разному в зависимости от присутствия 2-метильной группы в остатке пиридинил-5-пропановой кислоты. Незамещенная кислота **51a** образует *n*-толил-амид кислоты **99**, в то время как 2-метилзамещенная кислота **51б** реагирует с *n*-толуидином с образованием 8-(4-метилфенил)производного 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиридина **100**.

Наконец, пиридинил-5-пропановая кислота **51a** конденсируется с 2-аминофенолом (pK_a 9,7) с образованием бензоксазола **101**, а 2-метилзамещенная кислота – производного 7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиридина **102**, строение которого установлено с помощью спектров ЯМР ¹H, ¹³C и NOESY и данными PCA. Получено также *O*-ацетильное производное последнего **103**. Обсуждаемые превращения представлены на схеме 14:



102. R = H; **103.** R = Ac.

В масс-спектре производного бензоксазола **101** присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 331M⁺ (63%). Дальнейший распад последнего протекает из амидной NH-формы и связан с выбросом характерного иона *m/z* 104 (C₆H₅C≡NH)⁺ и молекулы CO и образованием максимального пика иона с *m/z* 199. В спектре ЯМР ¹H соединения **102** в области, характерной для сигналов ароматических протонов, наблюдается квадруплет с *J* 1.2 Гц, который отнесен к H⁵. В спектре NOESY наблюдается ЯЭО между H⁵ и метильными группами в положениях 4 и 6, свидетельствующее об их

пространственной близости и о циклическом строении. Строение соединения **102** доказано также методом PCA (рис. 5).

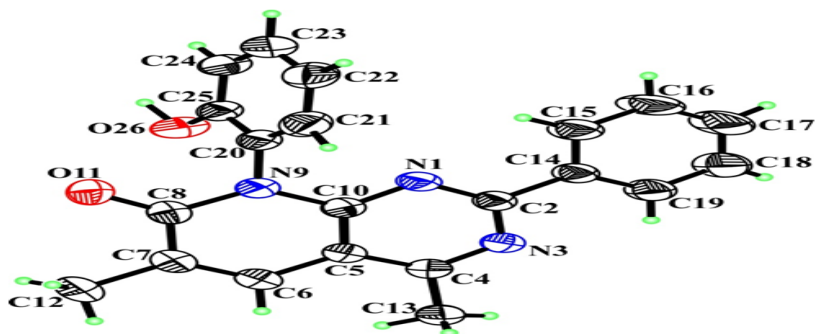


Рис. 5. Строение 8-(2-гидроксифенил)-4,6-диметил-2-фенилпиrido[2,3-d]пиримидин-7-она (**102**). Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

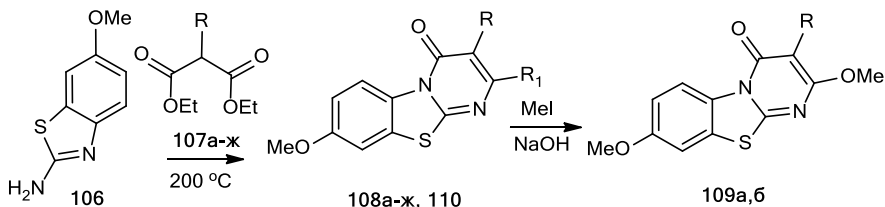
В заключение приведем синтез новых 3-замещенных пиридо[1,2-а]пиримидинов.

Алкилированием малонового эфира (**58**) 1-хлор-2-циклопентил- или изобутилсульфанилэтанами получены замещенные малоновые эфиры **104а,б**, взаимодействие которых с 2-аминопиридином в условиях реакции Чичибабина привело к целевым 2-гидрокси-3-(2-циклопентил- и -изобутилсульфанилэтил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-онам **105а,б**, обладающими высокой биологической активностью.

2.1.2. Бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидины

Нами синтезированы новые производные трициклической гетероциклической системы бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидина, по схеме 15:

Схема 15



107а-ж, **108а-ж**. R = H (**а**); (CH₂)₇Me (**б**); (CH₂)₉Me (**в**); Bn (**г**); CH₂(4-MeOC₆H₄) (**д**); CH₂(4-EtOC₆H₄) (**е**); CH₂CH₂SCH₂CH(Me)₂ (**ж**); **108а-ж**. R¹ = OH. **109а,б**. R = Bn (**а**); CH₂(4-EtOC₆H₄) (**б**); **110**. R = CHO, R¹ = Cl.

Нагреванием 2-амино-6-метокси-1,3-бензотиазола (**106**) с малоновыми эфирами **107a-ж** синтезированы 3-замещенные 2-гидрокси-8-метокси-4Н-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-оны **108a-ж**, два из которых **108г,е** метилированы MeI в растворе NaOH с образованием O-метилированных производных **109a,б**.

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений **108a-ж** присутствуют сигналы ^1H протонов, соответствующие индивидуальным соединениям, что свидетельствует в пользу образования одного возможного таутомера. Теоретическая структура 2,4-диоксопроизводного может быть исключена из-за отсутствия в спектре ЯМР ^1H сигнала CH_2 -группы незамещенного соединения **108a** и CH -группы в соединениях **108б-ж**, а также наличия уширенного сигнала с $\delta > 11$ м.д., характерного для OH-группы. O-Метилированные 2-гидрокси-4-оксопроизводные не могут существенно влиять на химический сдвиг протона Н-6, поскольку в его экранировании значителен дезэкранирующий эффект 4-оксогруппы. В то же время, O-метилированные 4-гидрокси-2-оксопроизводные могут существенно изменить значение химического сдвига протона Н⁶ и, кроме того, следует также ожидать наличие ЯЭО между этим протоном и 4-OCH₃-группой. Сравнение химических сдвигов протонов Н⁶ соединений **108г – 109a** и **108е – 109б** показывает, что метилирование приводит лишь к незначительному изменению химического сдвига (~ 0.03 м.д.). Более того, в спектре NOESY не обнаружен хотя бы незначительный ЯЭО. Таким образом, все вышеизложенное дает основание считать, что соединения **108a-ж** существуют в виде 2-гидрокси-4-оксоатаутомеров. В подтверждение этого, по реакции Вильсмайера нами синтезирован замещенный 4-оксо-2-хлор-3-карбальдегид **110** обсуждаемой гетероциклической системы, строение которого доказано РСА (рис. 6,7).

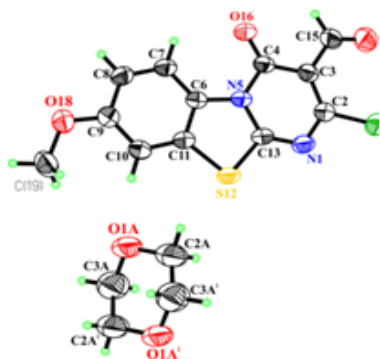


Рис. 6. Строение соединения **110** с молекулой диоксана. Нумерация атомов произвольная. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью. Код симметрии: i (1-x, 1-y, 2-z).

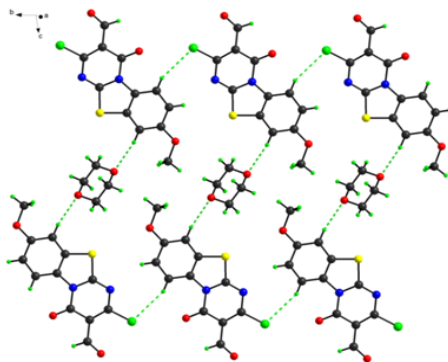


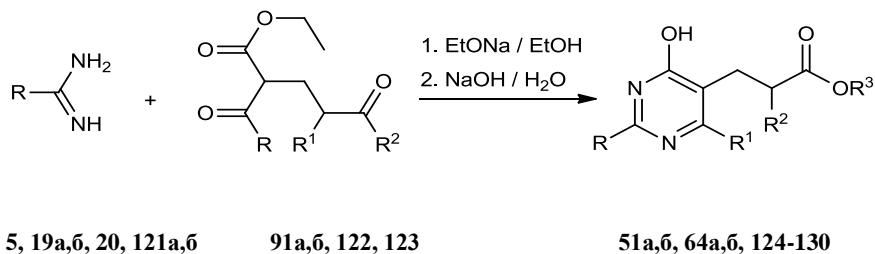
Рис. 7. Пара цепочек соединения **110**, связанных между собой молекулами диоксана.

2.2. Полициклические азагетероциклы на основе аннелированных бензимидазолов и пиримидинов

2.2.1. Бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидины

С целью получения новых производных малоизученной гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина, нами разработан принципиально новый метод конструирования указанной системы на основе легкодоступных исходных - 2-замещенных пиримидинил-5-пропановых кислот. Исходные 2-Н-, метил-, арил, NH₂-, SH-, OH-замещенные пиримидинил-5-пропановые-и 2-метилпропановые кислоты **51a,б**, **64a,б**, **124-128** синтезированы конденсацией соответствующих 1,3-диаминокомпонентов **5**, **19a**, **20**, **121a,б** с 1,3-дикарбонильными соединениями **91a,б**, **122**, **123** (схема 16), кислота **129** - окислительным гидролизом 3-(6-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)пропановой кислоты (**64a**) перекисью водорода в щелочной среде и кислота **130** - десульфуриванием кислоты **64a**.

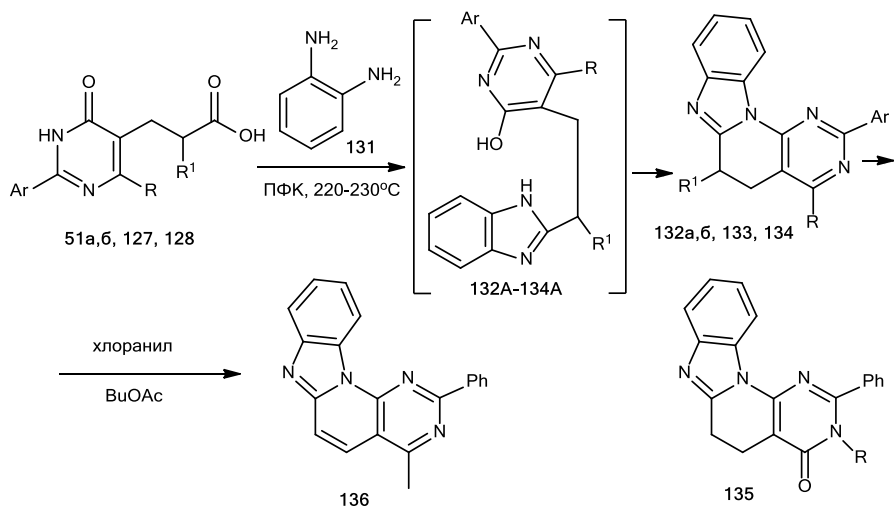
Схема 16



121a,б. R = 4-MeC₆H₄ (**a**); NH₂ (**б**). **122**. R = R² = OEt, R¹ = H. **123**. R = OEt, R¹ = Me, R² = OMe. **124-130**. R, R¹, R² = Me, Me, Me (**124**); NH₂, Me, H (**125**); Me, Me, H (**126**); Ph, OH, Me (**127**); 4-MeC₆H₄, Me, H (**128**); OH, Me, H (**129**); H, Me, H (**130**). **124**. R³ = Et; **125-130**. R³ = H.

Установлено, что взаимодействие соответствующих 2-арил-6-метил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-илпропановой и 2-метилпропановой кислот **51a**, **51б**, **127**, **128** с 1,2-диаминобензолом (**131**) в ПФК неожиданно приводит к 4-метил-, 4,6-диметил- и 4-гидрокси-6-метил-5,6-дигидро-2-арилпроизводным бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **132a,б**, **133**, **134** (в виде рацемической смеси) и **135**, выделенного в виде N-(4-метокси-3-нитро)бензилпроизводного.

Реакция представляется протекающей по схеме 17, согласно которой, по всей вероятности, первоначально образованные в результате конденсации карбоксильной группы пиримидина с 1,2-диаминобензолом (**131**) производные бензимидазола **132a-134a** в условиях реакции далее циклизуются в соединения **132a,б** – **134**:



132a, 6: R = Me, R¹ = H, Ar = Ph (**а**), 4-MeC₆H₄(**б**).; **133:** R = R¹ = Me, Ar = Ph.

134: R = OH, R¹ = Me, Ar = Ph. **135:** R = 4-MeO-3-NO₂C₆H₃CH₂. **136:** Ar = Ph.

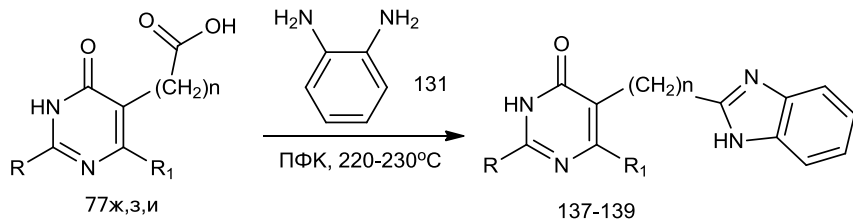
В ИК-спектре кислоты **51a** наблюдаются полосы поглощения в виде выступов при 3200, 3140 и 3070 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям NH- и OH-групп, а также несколько диффузных полос поглощения в области 3000 - 2500 см⁻¹, характерных для валентных колебаний димеров карбоновых кислот. Кроме того в областях 1698 и 1645 см⁻¹ присутствуют сильные полосы валентных колебаний СО-групп остатка пропановой кислоты и кольца пиримидина, соответственно, а в области 1621 - 1557 см⁻¹ - полосы колебаний С=C и С=N-связей гетероцикла. В замещенном бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидине **132a** отсутствуют все вышеприведенные полосы поглощения NH-, OH- и СО-групп, за исключением полос в области 1621 - 1554 см⁻¹, обусловленных валентными колебаниями С=C и С=N-связей гетероцикла.

В масс-спектре тетрацикла **132a** максимальным является пик молекулярного иона m/z 312, а интенсивность остальных пиков значительно ниже. Диссоциативная ионизация сопровождается первоначальным выбросом молекулы CH₃CN за счет 4-CH₃-группы кольца и рециклизацией в производное азето[3,2-e]бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридина с образованием пика перегруппировочного иона m/z 270 средней интенсивности.

Осуществлена окислительная ароматизация 5,6-дигидропроизводного **132a** хлоранилом в кипящем бутилацетате с образованием замещенного бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина **136** с 16л-электронным контуром.

В отличие от этого, замещенные 2-фенил- и 2-оксопиримидинил-5-уксусные кислоты **77ж, з** и 2-фенилпиримидинил-5-бутановая кислота **77и** с 1,2-диаминобензолом (**131**) в тех же условиях образуют исключительно производные бензимидазола **137-139**, по схеме 18:

Схема 18

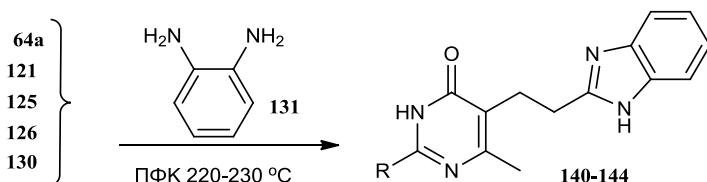


77ж, 137. R = Ph, R¹ = Me, n = 1; **77з, 138.** R = OH, R¹ = Me, n = 1; **77и, 139.** R = Ph, R¹ = OH, n = 3.

В масс-спектре соединений **137** максимальным является пик молекулярного иона с m/z M⁺ 316 (100%) и m/z M⁺ 317 (67%). Характерным является ион m/z 104 (82%) (C₆H₅C≡NH⁺), что свидетельствует об амидной NH-таутомерной форме. Дальнейший распад молекулярного иона связан с деструкцией пиримидинового кольца посредством выброса ионов протонированного бензонитрила (C₆H₅C≡NH⁺) и иминометанона N=C=O M⁺ 42 (22%) и образованием осколочного иона m/z 170 (15%).

В отличие от 2-арилзамещенных пиримидинил-5-пропановых кислот, 2-SH-, 2-NH₂-, 2-Me, 2-OH- и 2-H-замещенные пиримидинил-5-пропановые кислоты **64а, 125, 126, 129** и **130** конденсируются с 1,2-диаминобензолом (**131**) в ПФК, образуя только производные бензимидазола, соответственно, **140-144**, по схеме 19:

Схема 19

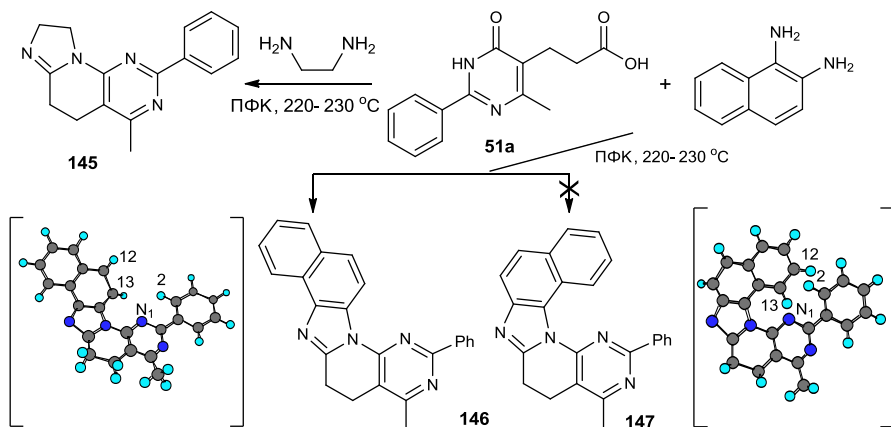


R = SH (**140**); NH₂ (**141**); Me (**142**); OH (**143**); H (**144**).

В ИК- спектрах производных бензимидазола **137-144** в области 3300-3500 cm^{-1} проявляется одна характеристическая полоса, соответствующая валентным колебаниям NH-группы, а также полоса поглощения карбонильной группы.

2.2.2. Имидазо- и нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидины

С целью расширения границы применимости обнаруженной реакции гетероциклизации, изучены реакции 2-фенилпиримидинил-5-пропановой кислоты **51а** с диаминами - 1,2-диаминоэтаном и 1,2-диаминонафталином по схеме 20:



Установлено, что указанная кислота гладко конденсируется с 1,2-диаминоэтаном в ПФК с образованием производного трициклической системы имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**145**). Взаимодействие кислоты **51a** с 1,2-диаминонафталином в ПФК приводит к образованию производного новой пентациклической гетероциклической системы нафто[1'',2'':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**146**).

Анализом молекулярных моделей гетероциклов **146** и **147** выявлены сильные стерические взаимодействия между лежащими в одной плоскости атомами водорода нафтимидазольного и фенильного фрагментов молекулы Н12-Н2', Н13-Н2' и атомом водорода Н13 и свободной электронной парой атома азота N1 в соединении **147**, обусловленные перекрытием их ван-дерваальсовых радиусов. Такие взаимодействия значительно менее существенны для аналогичных атомов в соединении **146**, в связи с чем именно такое строение синтезированного гетероцикла представлялось наиболее вероятным. В пользу этого свидетельствует и наличие ЯЭО между Н13 и Н2 в соединении **146** в спектре ЯМР 2D NOESY, а также данные PCA (рис. 8).

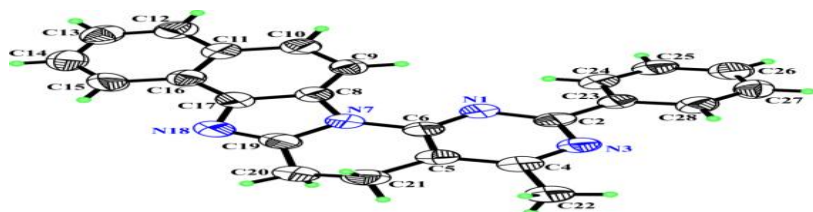


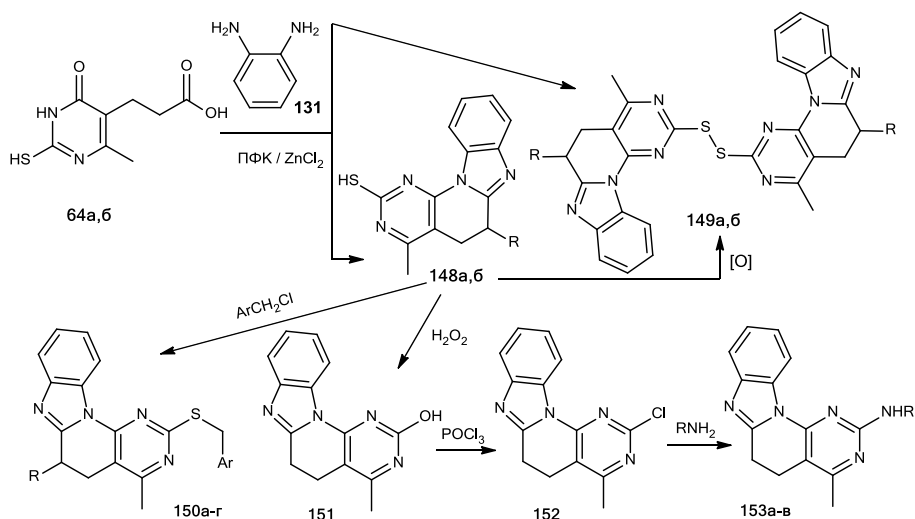
Рис. 8. Молекула соединения **146** с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

Описанные выше гетероциклизации, основанные на конденсации замещенных пиримидинил-5-пропановых кислот с 1,2-диаминами в ПФК, позволили синтезировать замещенные три-, тетра- и пентациклические имидазо-, бензоимидазо- и нафтоими-

дазопиридопиримидины с 2-арильным заместителем в пиримидиновом фрагменте молекулы.

Далее, более подробно была изучена конденсация 2-меркаптозамещенной пиримидинил-5-пропановой кислоты **64a** с 1,2-диаминобензолом (**131**), которая, как уже было показано, протекает в ПФК только до образования соответствующего производного бензимидазола **140**. Установлено, что добавление в реакционную смесь эквивалентного количества $ZnCl_2$ в качестве мягкой кислоты Льюиса меняет ход реакции таким образом, что становится возможной реализация двухстадийного механизма конденсации и замещения гидроксильной группы пиримидинового кольца с образованием производных тетрациклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина – тиола **148a** и дисульфида **149a**. Последний образуется в виде примеси с выходом около 15% непосредственно в результате конденсации, а также при окислении 2-тиоксопроизводного **148a** кислородом воздуха. В аналогичную реакцию вступает и 2-меркаптозамещенная пиримидинил-5-пропановая кислота **64b** с образованием 2-тиоксопроизводного **148b** и дисульфида **149b**. Осуществлены некоторые превращения тиолов **148a,б**. Описываемые превращения представлены на схеме 21:

Схема 21



64a,б, 148a,б, 149a,б. R = H (**a**); Me (**б**). **148a,б.** R = H (**a**); Me (**б**); **150a-г.** R = H, Ar = 3-NO₂-4-MeOC₆H₃ (**a**); H, 2-ClC₆H₄ (**б**); Me, 2-ClC₆H₄ (**в**); Me, 4-FC₆H₄ (**г**); **153a-в.** R = H (**a**); Me (**б**); Ph (**в**).

Алкилированием тиолов **148a,б** бензилхлоридами получены S-бензилпроизводные **150a-г**, окислением H_2O_2 в щелочной среде – 2-гидроксипроизводное **151**. Хлорированием последнего получено 2-хлорпроизводное **152**, аминлизом которого синтезируются 2-аминопроизводные **153a-в**.

Структура молекулы хлорпроизводного **152** и его тетрамера представлены на рис. 9 и 10 (нумерация атомов произвольная).

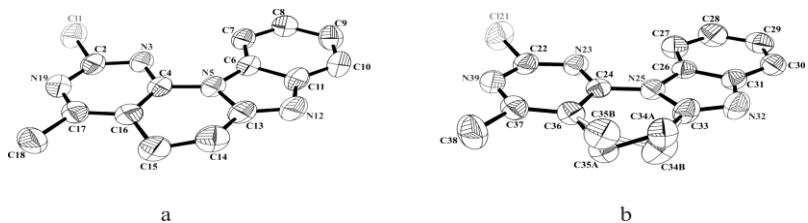


Рис. 9. Структуры симметрично неэквивалентных молекул соединения **152** с упорядоченной структурой (а) и с неупорядоченной структурой (б). Эллипсоиды изображены с 50%-ной вероятностью.

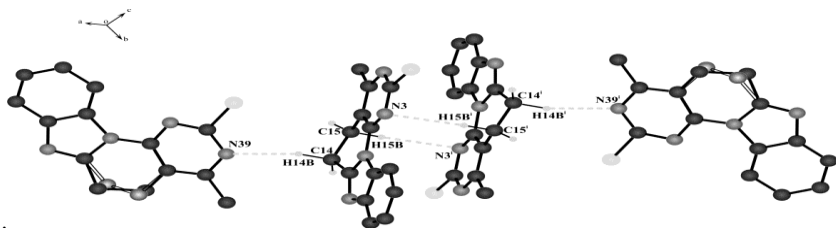
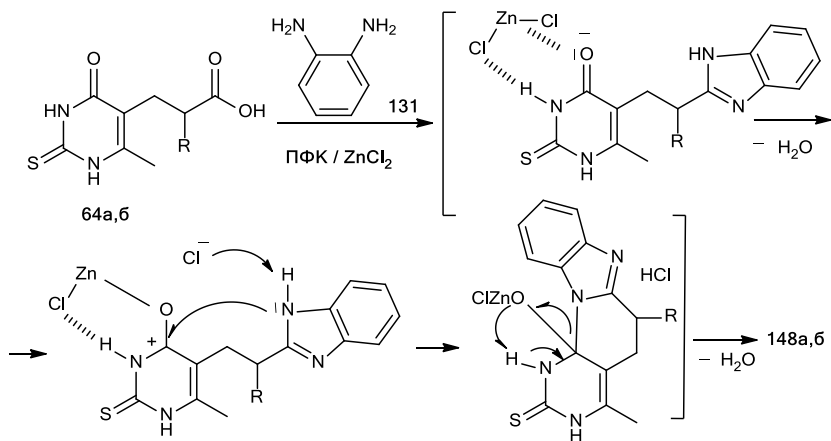


Рис. 10. Тетрамер молекул соединения **152**, образованный с помощью неклассических водородных связей.

Завершая обсуждение исследований по синтезу полициклических гетероциклов на основе реакции легкодоступных замещенных пиримидинил-5-пропановых кислот с 1,2-диаминами, протекающей в ПФК или смеси ПФК- $ZnCl_2$, можно сделать некоторые обобщения по химизму обнаруженной гетероциклизации и границах ее применения. В случае взаимодействия замещенных 2-арилпиримидинил-5-пропановых кислот с 1,2-диаминобензолом, протекающего в ПФК и приводящего к образованию бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов, по-видимому, имеет место тандемная реакция конденсации и гетероциклизации, когда образовавшееся на первой стадии производное бензимидазола далее циклизуется путем нуклеофильного замещения 4-гидроксильной группы пиримидинового кольца. Нами установлено, что такой ход реакции в ПФК направляется фенильной или 4-метилфенильной группами в положении 2 пиримидинового кольца (кислоты **51a,6**, **128**). В случае замещенных в этом положении тиоксо-, NH_2^- , CH_3^- или оксогруппами (кислоты **64a**, **125**, **126**, **129**) или незамещенной кислоты **130** реакция останавливается на стадии образования пиримидинилбензимидазолов **140-144**, в то время как присутствие 2-метильной группы в боковой цепи пропановой кислоты **51b**, а также замена 6- CH_3 -группы пиримидинового кольца на гидроксильную (кислота **127**) не препятствует такому ходу реакции. Необходимо особо отметить, что прямое замещение гидроксильной группы пиримидинового кольца на amino- и замещенную aminoгруппу – крайне редкая реакция в химии пиримидина и ограничена простыми примерами аминирования

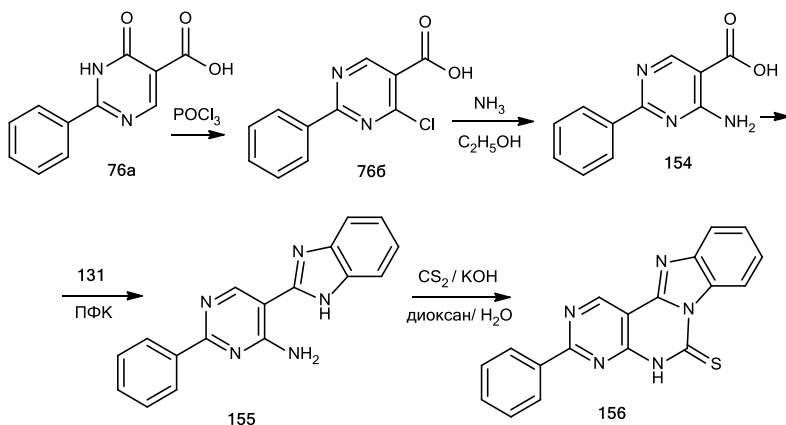
таутомерных пиримидинонов путем нагревания с фосфорил- или фосфорамидами при высоких температурах. Решающее влияние на протекание описанной нами гетероциклизации, по-видимому, оказывают действующие в одном направлении –I и –E-эффекты фенильной группы в положении 2-пиримидина, понижающие электронную плотность кольца и делающие возможным прямую нуклеофильную атаку на гидроксил. Такие заместители в положении 2 пиримидина как OH,SH и NH₂-групп, проявляющие противоположные –I и +M-эффекты, как и CH₃-группа с +I эффектом оказывают недостаточно электрооттягивающий (деактивирующий) эффект, препятствуя вышеописанной реакции. Добавление в реакционную смесь ZnCl₂ драматически меняет ход реакции таким образом, что реализуются гетероциклизация в случае неактивированных синтонов, в частности, замещенных 2-тиоксопиримидинил-5-пропановых кислот **64a,б**. Можно предположить, что активирующая роль ZnCl₂ сводится к растяжению и ослаблению связи C⁴-OH путем координации металла с атомом кислорода, в результате чего на C⁴ кольца пиримидина появляется частичный положительный заряд, благоприятствующий нуклеофильной атаке аминным нуклеофилом с последующим перераспределением электронов, по схеме 22:

Схема 22



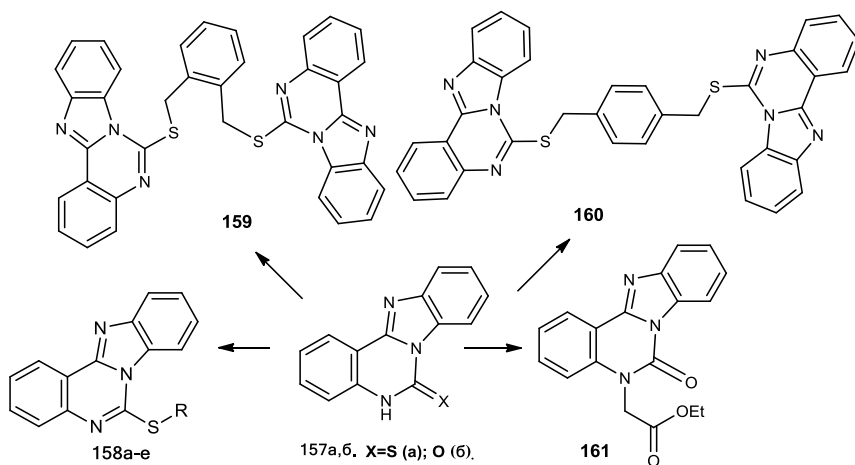
2.2.3. Бензимидазо[1,2-с]пиримидо[5,4-е]пиримидины

Исходным соединением в синтезе новой гетероциклической системы бензимидазо[1,2-с]пиримидо[5,4-е]пиримидина является 2-фенил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-карбоновая кислота (**76a**), которую хлорированием и последующим аминированием хлорпроизводного **76б** превращают в 4-аминопиримидин-5-карбоновую кислоту **154**. Нагреванием последней с 1,2-диаминобензолом в ПФК получают ключевое производное бензимидазола **155**, взаимодействие которого с CS₂ в присутствии КОН приводит к производному бензимидазо[1,2-с]пиримидо[5,4-е]пиримидина **156**, по схеме 23:



2.2.4. Бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины

С целью изыскания новых биологически активных соединений среди полициклических азаетероциклов, нами синтезированы 6-сульфанилпроизводные бензо[4,5]-имидазо[1,2-с]хиназолинов по схеме 24:



158a-e. R = CH₂(2-ClC₆H₄) (а); CH₂(3-NO₂-4-MeOC₆H₃) (б); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (в); CH₂(2,4,6-Me₃C₆H₂) (г); CH₂(4-FC₆H₄) (д); 2-амино-4-метилпиримидин-6-ил (е).

Алкилированием 6-тиона **157a** бензилхлоридами, 2-амино-4-метил-6-хлорпиримидином и изомерными ксилендигалогенидами нами синтезированы новый ряд соединений **158a-e** -**160**, а алкилированием 6-оксопроизводного **157b** этиловым эфиром хлоруксусной кислоты – N-алкилированное производное **161**.

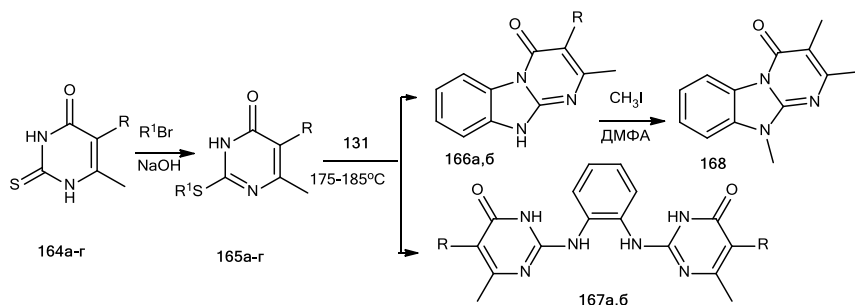
2.2.5. Бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидины, бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолины

Известно, что все синтетические подходы к производным биологически активных гетероциклических систем бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидина **162** и бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолина **163** основаны на конденсации 2-аминобензимидазола в качестве N_1 , N_3 -динуклеофила или других 2-замещенных бензимидазолов с различными 1,3-диэлектрофилами или производными антралиновой кислоты, а также на единичных методах синтеза, не имеющих общего применения. То есть до проведенных нами и обсуждаемых ниже исследований, все известные до сих пор методы синтеза гетероциклов **162** и **163** сводились к построению пиримидинового или хиназолинового колец на производных бензимидазола, в то время как возможный альтернативный подход, основанный на аннелировании уже существующего пиримидинового или хиназолинового колец не был известен.

Реализуя упомянутую альтернативную стратегию, в настоящее время разработан новый общий метод синтеза производных вышеуказанных гетероциклических систем по каскадному механизму создания – аннелирования циклической системы бензимидазола к замещенному пиримидиновому и хиназолиновому циклам.

Сущность разработанного метода заключается во взаимодействии 1,2-диаминобензола с замещенными 2-алкилсульфанилпиримидинами в условиях совместного сплавления в отсутствие растворителей. Для этого, исходные 2-тиоксопиримидины **164a-г** алкилированием 1-бромпропаном или 1-бромбутаном переведены в соответствующие ключевые 2-алкилсульфанилпиримидины **165a-г**. Использование в синтезе указанных бромалканов, а не их низших гомологов, позволило получать исключительно S-алкилированные производные без примеси побочных продуктов N- и N,S-бисалкилирования, что подтверждено спектроскопически. В спектре ЯМР ^{13}C NMQC сигнал SCH_2 -группы проявляется при $\delta = 31,3$ м. д., в то время как при алкилировании по атому азота сигнал NCH_2 -группы, согласно многочисленным примерам, проявляется в области 40 м.д. и более слабом магнитном поле.

S-Алкилированные пиримидины **165a-г** в условиях совместного нагревания с 1,2-диаминобензолом (**131**) при 175-185°C без растворителя образуют производные гетероциклической системы бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидина **166a,б**, в то время как 5-арилметилзамещенные пиримидины **165в,г** в тех же условиях образуют смесь продуктов, в том числе и целевых, из которых кристаллизацией из ДМФА удалось выделить в чистом виде лишь дизамещенные производные **167a,б** с невысоким выходом, по схеме 25:

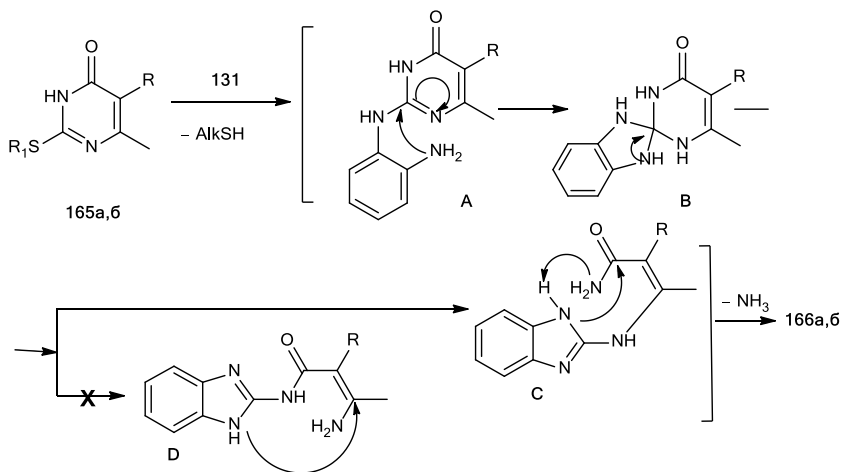


164a-г, 165a-г. R = Me (**а**); CH₂C(Me)=CH₂ (**б**); Bn (**в**); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**г**);

165a-г. R¹ = Pr (**а,в,г**), Bu (**б**); **166a,б.** R = Me (**а**); CH₂C(Me)=CH₂ (**б**);

167a,б. R = Bn (**а**); CH₂(2,4-Me₂C₆H₃) (**б**).

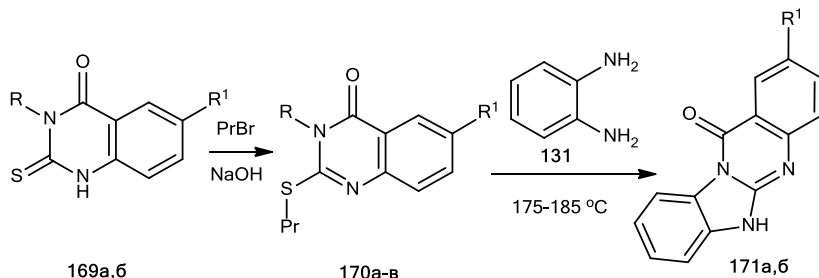
Для объяснения такого неожиданного однореакторного домино-процесса может быть привлечен механизм ANRORC, заключающийся в последовательном быстром протекании нескольких стадий: двойной нуклеофильной атаки атома C² кольца пиримидинов **165a,б** vicинальными аминогруппами 1,2-диаминобензола, сопровождающейся отщеплением пропантиола и 1,3-сдвигом протона (предполагаемые интермедиаты **A, B**), хемоселективного раскрытия кольца пиримидина по C²-N³-связи и завершающей рециклизации путем нуклеофильного замещения аминогруппы промежуточного замещенного бутенамида аминогруппой производного бензимидазола (предполагаемый интермедиат **C**), с выделением аммиака, по нижеприведенной схеме 26 получения трициклов **166a,б**:



Образование в результате реакции одного изомера, а именно 4-оксипроизводных **166a,б** объясняется, по-видимому, большей прочностью связи между атомом C²-бензимидазола и экзоциклическим атомом азота NHR-группы ввиду N₁,N₃,NHR-прототропии, в результате которой интермедиат **С** может существовать в форме таутомера с двосвязанным экзоциклическим атомом азота, в то время как в предполагаемом интермедиате **Д**, кроме N₁,N₃,NHR-прототропии имеет место также таутомерия типа амид – изоамид с уменьшением вклада формы HN-C(NH)=N-C=O. Алкилирование 2,3-диметилпроизводного трицикла **166a** в системе MeI / K₂CO₃ / ДМФА протекает региоселективно по атому N¹⁰ с образованием 2,3,10-триметилпроизводного **168**, строение которого доказано спектром NOESY 2D. В спектре соединения **168** наблюдается NOE между протонами N¹⁰-CH₃ и H⁹. Отсутствие NOE между метильными группами N¹⁰-CH₃ и 2-CH₃ также свидетельствует о метилировании по атому N¹⁰.

Аналогичным путем, алкилированием замещенных 2-тиоксохиназолинонов **169a,б** пропилбромидом в воде в присутствии NaOH синтезированы 2-пропилсульфанилхиназолиноны **170a,б**, которые, как и известный в литературе замещенный 2-пропилсульфанилхиназолинон **170в**, введены во взаимодействие с 1,2-диаминобензолом (**131**) в вышеописанных условиях с образованием производных гетероциклической системы бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолина (соединения **171a,б**). Образование одного и того же соединения **171a** из 3(3-метилфенил)производного **170a** и незамещенного производного **170в** подтверждает хемоселективный разрыв связи C₂-N₃ кольца хиназолина, по схеме 27:

Схема 27



169a,б. R = 3-MeC₆H₄, R¹ = H (**а**); R = Me, R¹ = I (**б**). **170a-в.** R = 3-MeC₆H₄, R¹ = H (**а**); R = Me, R¹ = I (**б**); R = R¹ = H (**в**). **171a,б.** R¹ = H (**а**), I (**б**).

Для идентификации структур и отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C использованы методы двойного резонанса, DEPT, HMQC и NOESY.

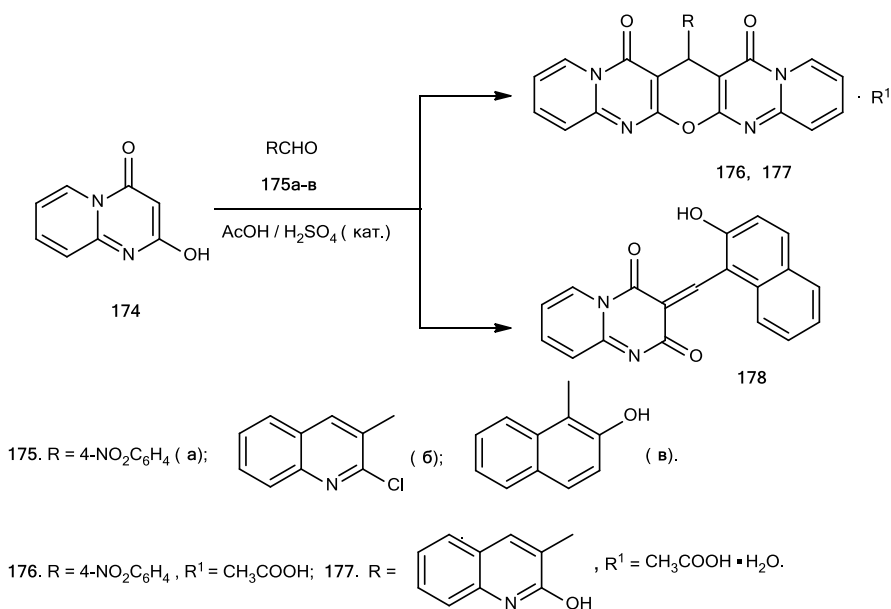
Таким образом, разработан новый, экологически приемлемый, экономичный и удобный в исполнении синтез производных гетероциклических систем бензо[4,5]-имидазо[1,2-*a*]пиримидина и бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолина на основе легкодоступных замещенных 2-алкилсульфанилпиримидинов и хиназолинов, позволяющий избежать применения 2-аминобензимидазола, получаемого, в свою очередь, из высокотоксичных исходных веществ.

2.3. Пента- и гексациклические гетероциклы, относящиеся к различным группам

2.3.1. Пиридо[1,2-а]пиридо[1'',2''':1'.2']пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]-пиримидины

Учитывая важные биологические свойства пиранопиримидинов и продолжая исследования в области полициклических конденсированных пиримидинов, нами изучена конденсация 2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (**174**) с 4-нитробензальдегидом (**175а**), 2-хлор-3-хиолинкарбальдегидом (**175б**) и 2-гидрокси-1-нафтальдегидом (**175в**) в мольном соотношении пиридопиримидин – альдегид (2:1) в кипящей ледяной АсОН в присутствии каталитического количества H_2SO_4 , по схеме 28:

Схема 28



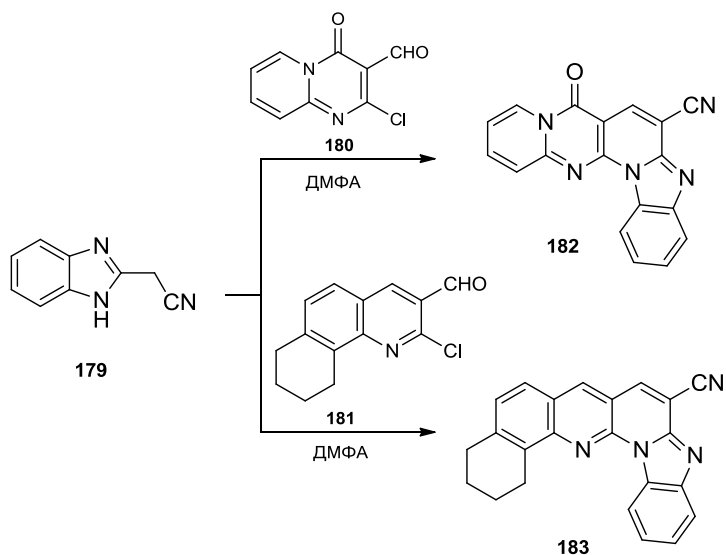
Установлено, что в разработанных нами условиях, с альдегидами с высокой карбонильной активностью (**175а,175б**) образуются производные пентациклической гетероциклической системы пиридо[1,2-а]пиридо[1'',2''':1'.2']пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина **176, 177**, в то время как с менее активным альдегидом **175в** реакция останавливается на стадии образования 3-арилметиленового производного пиридо[1,2-а]-пиримидина **178**. В пользу соединений **176,177** свидетельствует значительный слабопольный сдвиг атомов $H^{4(10)}$, обусловленный дезэкранирующим влиянием CO - группы в положениях 6(8).

Следует отметить, что нам не удалось установить точную геометрическую конфигурацию образующегося единственного изомера арилметилиденового производного **178**. С аналогичной проблемой в случае других арилметилиденовых производных 2-гидрокси-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (**174**) столкнулись и другие исследователи. При взаимодействии пиридо[1,2-а]пиримидина с 2-хлорхинолин-3-карбальдегидом в условиях реакции одновременно протекает замещение атома хлора гидроксильной группой с образованием соответствующего 2-гидроксипроизводного. Строение соединений **176**, **177** и **178** доказано спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , отнесения сигналов сделаны с использованием методов двойного резонанса и 2D NOESY.

2.3.2. Пента- и гексациклические конденсированные бензимидазолы

Эффективным синтоном в синтезе аннелированных бензимидазолов является 2-(цианометил)бензимидазол (**179**), который проявляет свойства C,N-бинуклеофила и вступает в реакцию с гетероциклическими 2-хлоральдегидами по типу бинуклеофильного замещения с образованием полициклических соединений. Используя вышеуказанную реакцию, кипячением смеси нитрила **179** с 2-хлор-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегидом (**180**) или 2-хлор-7,8,9,10-тетрагидробензо[*h*]хинолин-3-карбальдегидом (**181**) в ДМФА синтезированы производные новых гетероциклических систем - 8-оксо-8Н-бензо[4',5']имидазо[1',2':1,6]пиридо[2,3-*d*]пиридо-[1,2-*a*]пиримидин-6-карбонитрил (**182**) и 1,2,3,4-тетрагидробензо[4',5']имидазо[1,2-*a*]нафто-[2,1-*g*][1,8]нафтиридин-9-карбонитрил (**183**), по схеме 29:

Схема 29



Строение гетероциклов **182**, **183** доказано методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В ИК спектрах обоих соединений проявляются характеристические полосы поглощения CN-группы в области 2224 см^{-1} (соединение **182**) и 2227 см^{-1} (соединение **183**). В спектре ЯМР ^1H соединения **182** присутствуют сигналы ароматических протонов пиридо[1,2-а]пиримидиновой и бензимидазольной частей молекулы, а сигнал протона H^3 , находящегося в *o*-положении к CN-группе проявляется в виде синглета при 8.76 м.д. В спектре ЯМР ^1H гетероцикла **183** присутствуют сигналы протонов хинолинового и бензимидазольного фрагментов молекулы, а протоны H^7 и H^8 проявляются в виде синглетов при 8.44 и 8,68 м.д.

3. Биологические свойства синтезированных соединений

Ниже будут представлены результаты биологических исследований ряда соединений в порядке, соответствующим их рассмотрению при обсуждении результатов синтетических исследований. Для некоторых соединений в скобках после номера соединения приведен коэффициент распределения $\log P$, рассчитанный с использованием программы ACDLogP (пакет ACD/Labs). Биологические испытания синтезированных соединений проводились в лабораториях химиотерапии, токсикологии и психофармакологии Института тонкой органической химии им. А. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА.

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены в отношении штаммов грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p и *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55), контрольный препарат - фуразолидон. Оценка эффективности по диаметру зоны ингибирования: 1-14 мм – слабая активность, 15-18 мм – умеренная и 19 мм и выше – выраженная активность, фуразолидон - 24-25 мм; МИК = 31.2 мкг/мл.

Антимонаминоксидазные свойства соединений изучались по их влиянию на дезаминирование серотонина (5-OT) моноаминоксидазой (MAO) мозга *in vitro*. В качестве препарата сравнения использован известный лекарственный препарат из группы ингибиторов моноаминоксидазы - индопан.

Установлено, что большинство изученных стирилпроизводных проявляют слабые антибактериальные свойства в отношении всех тест-штаммов, а соединения **26** и **8o** – умеренные антибактериальные свойства на двух штаммах. На модели саркомы 45 крыс стирилпроизводные **2a,6** не проявили достоверной противоопухолевой активности.

Изучение антибактериальной активности три- и тетразамещенных пиримидинов **14-16** и **21-23** показало, что в первом ряду соединений хлорпроизводное **146** (2.14 ± 0.41) и амины **15a** (4.74 ± 0.39), **15ж** (4.86 ± 0.44) обладают слабой антибактериальной активностью в отношении *E. coli* (штамм *E. coli* 0-55), а **156** (4.70 ± 0.41) и **15в** (4.73 ± 0.40) – слабым антистафилококковым действием (штамм *St. aureus* 209p). Указанные соединения оказались неактивными в отношении грамотрицательной палочки *Sh. dysenteriae Flexneri* (штамм 6858). Лишь соединения **15д** (3.63 ± 0.43) и **16г** (2.84 ± 0.41), проявили слабую активность в отношении всех использованных штаммов. Отметим, что контрольный препарат **106** (4.75 ± 0.39) (Bayer DG 428) проявил только слабое антистафилококковое действие на вышеуказанных штаммах.

5-(2-Пентилсульфанилэтил)пиримидины (**21в**) (3.24 ± 0.65), **21д** (4.99 ± 0.65) и **21ж** (5.01 ± 0.65), оказались совершенно неактивным, производные **21г** (3.45 ± 0.66), **22в**

(3.79±0.46) и **23** (1.45±0.66) проявили слабую активность в отношении грамотрицательных штаммов, а **22б** (3.73±0.42) – аналогичную активность в отношении всех использованных штаммов бактерий.

В ряду N-алкилированных пиримидинов **27-30**, производные урацила **27б** (3.84±0.39) и 5-бром урацила **29е** (3.66±0.43) проявляют слабую бактерицидную активность в отношении всех микроорганизмов, а 5-фторурацила **28г** (3.88±0.40) и 5-иодурацила **30б** (4.80±0.46) – аналогичную активность только по отношению к грамотрицательным бактериям. Остальные соединения не проявили антибактериальных свойств на всех испытанных штаммах. Вместе с тем можно отметить, что если все монозамещенные производные полностью лишены активности, почти все N,N-бисалкилированные пиримидины проявляют слабые антибактериальные свойства. Изучение противоопухолевой активности некоторых соединений этого ряда показало, что наряду с низкой токсичностью, некоторые из них проявляют статистически достоверную противоопухолевую активность на моделях сарком 37 и 45 мышей и крыс, несколько более выраженную у 5-фтор- и 5-иодпроизводных, ингибируя рост опухолей на 40-54.5 %.

1-(4-Метокси-3-нитробензил)-2,3-индолиндион (**37**) (1.87±0.37) и 2-метилсульфанил-1-(4-метокси-3-нитробензил)-1Н-бензо[d]имидазол (**38**) (4.02±0.60) обнаруживают умеренную антибактериальную активность.

Диарилгетерилметаны проявили слабую антибактериальную активность: соединения **46а** (7.63±0.36) – в отношении грамотрицательных бактерий, соединения **47б** (5.83±0.37), **48а** (4,09±0,37) и **48б** (6,22±0,37) – грамположительных, а **47а** (3.50±0.37) – на всех четырех испытанных штаммах. Пиримидины **48а** и **48б** в дозе 150 мг/кг ингибируют рост саркомы 37 мышей на 30-40 %. За исключением совершенно неактивного производного **48б**, пиримидиндиарилметаны проявляют слабые (**47а**) и умеренные (**47б** и **48а**) антимоноаминоксидазные свойства.

Интересно, что производное тиосемикарбазида **54** (3.30±0.69) проявляет умеренные антибактериальные свойства в отношении грамотрицательных штаммов, а продукт его гетероциклизации – триазолилпиримидин **55а** (5.16±0.76) – грамположительных.

В ряду нуклеозидов 6-азаурацила **90** (-0.02±0.49), **91а** (-0.76±0.70), **91в** (-0.58±0.71), **92а** (0.05±0.76), **92б** (0.79±0.79), **92в** (0.56±0.76) только глюкозид **92б** проявил слабую антибактериальную активность в отношении всех четырех штаммов, в то время как остальные соединения оказались совершенно неактивными.

Нуклеозиды **91б** (5.49±0.73), **92а** (0.05±0.76), **92б** (1.03±0.80) не проявили противоопухолевой активности на модели раннего асцитного Т-клеточного лейкоза Р388.

3-(4-Замещенные)-6-метил-2-фенилпиримидинил-5-пропановые кислоты **93а** (2.72±0.84), **93б** (3.18±0.84), **93в** (3.18±0.84) и **93г** (2.67±0.85), а также м-нитропроизводное **97** (1.69±0.63) проявили слабую антибактериальную активность, в то время как 4-хлорпроизводное **71а** (2.56±0.56), 4-этоксикарбониланилинопроизводное **93д** (3.66±0.85) и 2-метилпропановые гомологи ряда упомянутых соединений – **93е** (3.07±0.84), **93ж** (3.53±0.84), **93з** (3.53±0.84), **93и** (2.97±0.85), **93к** (24.01±0.85) и **93л** (1.04±0.79) оказались совершенно неактивными.

Перечисленные ниже пиримидины, относящиеся к различным группам, оказались либо неактивными, либо обнаружили слабую активность в отношении четырех тестированных штаммов микробов: **6н** (3.06±0.62), **69** (2.41±0.63), **78б** (3.19±0.64), **78г** (4.11±0.64), **79б** (2.71±0.66), **80** (7.67±0.73), **83** (6.31±0.65), **137** (3.40±0.63), **164б**

(2.24±0.40), **164г** (3.55±0.38), **165б** (4.38±0.64), **165г** (5.15±0.63), **167а** (5.55±0.74), **167б** (7.39±0.75).

5-{2-(1Н-Бензо[d]имидазол-2-ил)этил}пиримидины **140**, **142-144** обнаружили слабые антимоноаминоксидазные свойства, несколько более выраженные у производного 6-метилурацила **144** (1.89±0,30) (торможение активности фермента на 59 %).

Изучение антиоксидантной активности в гомогенатах мозговой ткани крыс показало, что тиол **55а** в концентрации $10^{-2}M$ ингибирует перекисное окисление липидов на 39 % ($p < 0,005$) по сравнению с контролем, в то время как пиримидины **93е** и **93и** оказались менее сильными ингибиторами окисления.

Таким образом, в результате биологических исследований в ряду замещенных пиримидинов выявлены 2-стирилпроизводные, проявляющие умеренные антибактериальные свойства в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, что создает предпосылки для дальнейших исследований в данном ряду.

В ряду конденсированных гетероциклов производные 5,6,7,8-тетрагидропиридо-[2,3-d]пиримидинов **94а-в,д,е**, **103** и оба замещенных пиридо[1,2-а]пиримидина **105а**, **105б** не проявляют антибактериальных свойств в отношении всех использованных штаммов.

В опытах *in vitro* исследовано влияние пиридо[1,2-а]пиримидинов **105а,б** на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс. Установлено, что пиридо[1,2-а]пиримидины **105а,б** и индопан в концентрациях 0.5 и 1 *мкмоль/мл* достоверно ингибируют дезаминарование 5-ОТ, причем ингибирование носит дозозависимый эффект.

В дозе 1 *мкмоль/мл* оба соединения проявляют ингибирующий эффект в отношении моноаминоксидазы, сравнимый с контрольным препаратом. Изучение токсичности более активного 3-изобутилсульфанилэтильного производного **105б** и индопана при в/б введении показало, что наряду с сильным антимоноаминоксидазным действием, аналогичным по силе действия индопану, оно является почти в 6 раз менее токсичным.

Интересно, что бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидины **108б** (4.58±1.07), **108г** (2.68±1.07), **108д** (2.60 ±1.08), **108е** (3.13±1.08) проявляют слабые антибактериальные свойства только в отношении штамма *S. Flexneri* 6858, а 3-децилпроизводное **108в** (5.64±1.07) - слабое действие в отношении остальных трех штаммов и умеренное – в отношении упомянутого штамма. Эти же соединения слабо ингибируют моноаминоксидазу (ингибирование активности фермента на 12-30 %).

Значительный интерес представляют результаты исследования некоторых биологических свойств малоизученных полициклических азагетероциклов. Исследования антибактериальной активности полициклических соединений методом “диффузии в агаре” показали, некоторые модификации совершенно неактивного гетероцикла **132а** приводят к соединениям, проявляющим умеренные противомикробные свойства, несколько большие в отношении грамположительных бактерий (подавление роста микробов в зоне диаметром 15-20 *мм*). Модификации включают замену 4-метильной группы в соединении **132** на полярную ОН-группу (соединение **134**), окислительную ароматизация с появлением кратной связи в положении 5,6 (соединение **136**) или замещение всего ароматического фрагмента остатка бензимидазола на CH_2-CH_2 -группу (соединение **145**). Другие соединения этого ряда - **166б**, **171а**, **171б**, **176**, **177**, обладают слабой противомикробной активностью. Исследования методом “двухкратных серийных разведений” наиболее активных соединений показали, что только гетероциклы **134**, **136**, **145** и **166а** подавляют рост стафилококков в концентрации 125

мкг/мл в то время как остальные вещества проявляют противомикробную активность в значительно более высокой концентрации – 500 мкг/мл и выше.

Таким образом, в ряду полициклических азаетероциклов некоторые производные бензо[4',5']имидазо-, имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов и бензо[4',5']имидазо[1,2-a]пиримидинов обладают умеренными антибактериальными свойствами, которые усиливаются в результате химических модификаций, что подтверждает целесообразность продолжения исследований в данном направлении.

Исследована антимоноаминоксидазная активность новых тетра-, пента- и гексациклических азаетероциклов. Согласно полученным данным, тетрациклы **132-134** в концентрации 1 мкмоль/мл обладают слабой (7-36%) антиМАО-азной активностью.

Следует отметить, что в ряду S-арилметилсульфанилбензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолинов **158a-e**, **159**, **160** выявлена зависимость между строением и антиМАО-азной активностью. Так, производные с электроноотрицательными заместителями в бензильной группе указанной гетероциклической системы проявляют определенные антимоноаминоксидазные свойства, причем, параллельно с ростом электроотрицательности заместителей, антимоноаминоксидазная активность соединений возрастает от 28% у 2-Cl-производного **158a** до 37% у 4-F-производного **158d** и достигая 54% торможения у соединения с 3-NO₂-4-CH₃O-бензильной группой **158b**. В то же время присутствие в бензильной группе двух и трех электронодонорных CH₃-групп, проявляющих +I-эффект, резко ослабляет ингибирующие свойства соединений **158b** и **158g** вплоть до исчезновения антиМАО-азной активности. Еще более резкое различие антимоноаминоксидазной активности отмечено у двух S-замещенных позиционных изомеров 5,6-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолин-6-тионов **159**, **160**: от 0% у *o*-замещенного димера **159** до 44% у *n*-замещенного димера **160**. В заключение отметим, что представители трех новых тетра-, пента- и гексациклических гетероциклических систем (соединения **156**, **182**, **183**) также обнаруживают некоторые антимоноаминоксидазные свойства (торможение активности фермента на 32,52 и 20 %, соответственно). Таким образом, среди новых конденсированных полициклических азаетероциклов впервые обнаружены соединения с антимоноаминоксидазной активностью, которая более выражена у S-арилметилсульфанилбензо[4,5]имидазо[1,2-c]-хиназолинов, содержащих электроноотрицательные группы в бензильном остатке.

Замещенный бензимидазо[1,2-c]пиримидо[5,4-e]пиримидин-6-тион **156** в концентрации 10⁻³М лишь слабо ингибирует перекисное окисление. В заключение отметим, что не выявлены взаимосвязи между биологической активностью соединений и рассчитанным коэффициентом распределения log P.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что конденсация 5-алкил(арилметил)-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов с ароматическими альдегидами и 1-метилизатином в условиях совместного сплавления в присутствии ZnCl₂ протекает региоселективно с образованием 5-замещенных 2-[(E)-2-арил-1-этил]-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов, строение которых доказано ЯМР ¹H-спектроскопией и РСА.
2. Синтезированы ранее неизвестные (2-бензил-, 3-фенилпропил)сульфанил-4-аминозамещенные 5- и 6-метилпиримидины, 2,4,6-тризамещенные 5-(2-алкилсульфанил)-этилпиримидины; пиримидины, соединенные посредством линкеров с производными 1,2,4-триазола, 1,3,4-оксадиазола, фурана, пиримидина, бензимидазола,

бензоксазола, пурина, циклогексена; новые пиримидинил-5-карбоновые кислоты и их производные.

3. Осуществлено N-алкилирование урацила, 5-галогенурацилов, бензимидазолов, изатина и 2,3,5-три-O-ацил-β-D-рибофуранозил- и 2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона – нуклеозидов 6-азаурацила, строение которых однозначно доказано спектрами ЯМР ¹H, NOESY и PCA.
4. Взаимодействием ряда гетероциклических альдегидов с N-моно- и дизамещенными анилинами в присутствии HCl получены диарилгетерилметаны с остатками различных моно-, би- и трициклических гетероциклов.
5. Синтезированы 3-замещенные 4-оксо-2-гидроксипроизводные бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидина, строение которых как 4-оксо-2-гидроксиизомеров однозначно доказано на основании спектров ¹H ЯМР NOESY и PCA.
6. Впервые предложены легкодоступные замещенные пиримидинил-5-пропановые кислоты в качестве ценных синтонов для получения би-, три-, тетра- и пентациклических азаетероциклов:
 - * циклодегидратацией замещенных 4-анилино-5-пиримидинилпропановых кислот в ПФК синтезированы замещенные 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидины;
 - * в результате взаимодействия 2-фенил-6-метил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-илпропановой-, 2-метилпропановой- и 4-гидрокси-2-метилпропановой кислот с 1,2-диаминобензолом в ПФК получены производные гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо-[2',1:6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина;
 - * аналогичная конденсация 2-фенил-6-метил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-илпропановой кислоты с 1,2-диаминоэтаном протекает с образованием производного имидазо[2',1:6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина, а с 1,2-диаминонафталином – производного новой гетероциклической системы нафто[1'',2''':4,5]имидазо-[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина;
 - * выявлены структурные требования, определяющие ход реакции гетероциклизации в ПФК и показано, что решающее значение оказывает 2-арильный заместитель в кольце пиримидина, в то время как в случае 2-H-, 2-Me-, 2-NH₂-, 2-OH- или 2-SH-заместителей реакция останавливается на стадии образования нециклических продуктов;
 - * в ходе исследований найдена новая бикаталитическая система ПФК / ZnCl₂, позволяющая реализовать обнаруженную гетероциклизацию в случае неактивированного синтона – замещенной 2-тиоксо-5-пиримидинилпропановой кислоты и получение новых производных бензо[4',5']имидазо[2',1:6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина, строение которых доказано на основании спектров ¹H ЯМР и PCA.
7. Синтезированы 6-тиоксопроизводное новой гетероциклической системы бензимидазо[1,2-c]пиримидо[5,4-e]пиримидина и новые S-алкилированные бензо[4,5]имидазо[1,2-c]хиназолины.
8. Используя C,N-бинуклеофильные свойства 2-(цианметил)бензимидазола, взаимодействием последнего с 2-хлор-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-3-карбальдегидом и 2-хлор-7,8,9,10-тетрагидробензо[h]хинолин-3-карбальдегидом синтезированы производные гетероциклических систем, бензо[4',5']имидазо[1',2':1,6]пиридо-[2,3-d]пиридо[1,2-a]пиримидина и бензо[4,5]имидазо[1,2-a]нафто[2,1-g][1,8]нафтиридина.
9. Взаимодействием 2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидина с 4-нитробензальдегидом и 2-хлорхинолин-3-карбальдегидом впервые синтезированы производные новой гетероциклической системы пиридо[1,2-a]пиридо[1'',2''':1'.2'']пиримидо-

[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина.

10. Разработан принципиально новый общий метод синтеза производных гетероциклических систем бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина и бензо[4,5]имидазо[2,1-б]хиназолина по каскадному механизму аннелирования циклической системы бензимидазола к замещенному пиримидиновому и хиназолиновому циклам, химизм которой предложен нами с привлечением механизма ANRORC.
11. Выявлен ряд соединений с антибактериальным и антимоноаминоксидазным действиями, что подтверждает перспективность дальнейших исследований.
12. Показано, что 2-гидрокси-3-(2-изобутилсульфанилэтил)-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он проявляет сильное антимоноаминоксидазное действие, аналогичное по силе действия лекарственному препарату индопану, будучи в то же время почти в 6 раз менее токсичным.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Мелик-Оганджян Р. Г., Калдрикян М. А., Хачатрян В. Э, Арутюнян А. А., Арсений Ф. Г., Степанян Г. М., Гарибджанян Б. Т. Новые модифицированные аналоги 5-фторурацила и спарсомицина. Сб. трудов "О связи между химическим строением и биологической активностью синтезированных в ИТОХ новых соединений". Изд. ООО "Апага", 1997, с. 57-67.
2. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А. Аналоги спарсомицина. V. Синтез β-D-рибофуранозида метилового эфира S-дезоксо-(Rc)-спарсомицина. Хим. ж. Армении, 1998, т. 51, № 1, с. 42-50.
3. Галстян А. М., Арутюнян А. А., Алексанян К. А., Бадеян В. В. Синтез новых функционализированных пиримидинов с потенциальными противораковыми и противовирусными свойствами. Международная конференция, посвященная 60-летию Национального Центра Онкологии "Современные аспекты онкологии". Сб. материалов конференции. Ереван, 2006, с. 88-89.
4. Галстян А. М., Арутюнян А. А., Тер-Погосян З. Р., Бадеян В. В. Синтез и противоопухолевая активность новых стирильных производных пиримидина. Международная конференция, посвященная 60-летию Национального Центра Онкологии "Современные аспекты онкологии". Сб. материалов конференции. Ереван, 2006, с. 89-90.
5. Арутюнян А. А. Синтез ациклических серосодержащих С-псевдонуклеозидов пиримидиновых оснований. Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО, посвященный 100-летию со дня рождения академика Н. М. Сисакяна "Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики. Аннотации докладов. Ереван-Аштарак, 2007, с. 64.
6. Арутюнян А. А. Синтез новых липофильных N-алкилированных производных урацила, 5-галогенурацилов и 2-амино-4,6-дигидрокси-5-октилпиримидина. Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО, посвященный 100-летию со дня рождения академика Н. М. Сисакяна "Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики. Аннотации докладов. Ереван-Аштарак, 2007, с. 64-65.
7. Арутюнян А. А., Хачатрян В. Э. Синтез новых гетероконденсированных пиримидинов. Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО, посвященный 100-летию

- со дня рождения академика Н. М. Сисакяна "Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики. Аннотации докладов. Ереван-Аштарак, 2007, с. 65-66.
8. Арутюнян А. А., Бадеян В. В., Хачатрян В. Э. Синтез новых моно- и N-бис замещенных 5-галогенурацилов. V съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда, Ташкент, 2008, с. 530.
 9. Арутюнян А. А., Саакян А. Г., Мамян С. С., Мелик-Оганджян Р. Г. Синтез противоопухолевые свойства новых 6-стирилпроизводных пиримидинов. Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, № 1, с. 104-111.
 10. Harutyunyan A A. Heterocyclic analogues of triphenylmethane. Uracil-5-yl and 6-methyluracil-5-yl-diphenyl methanes. Book of abstracts of 2nd International Conference, "Advances in Heterocyclic Chemistry". Tbilisi, 2011, p. 95-96.
 11. Harutyunyan A A. N-3-Alkylated 2,3,5-tri-O-acyl-β-D-ribofuranosyl- and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl-6-azauracils. Book of abstracts of 2nd International Conference, "Advances in Heterocyclic Chemistry". Tbilisi, 2011, p. 286.
 12. Арутюнян А. А. Синтез производных новой гетероциклической системы 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 2, с. 257-260.
 13. Арутюнян А. А. Синтез 2,4,5- и 2,4,6-замещенных пиримидинов. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 3, с. 317-325.
 14. Арутюнян А. А. Природный антибиотик спарсомидин и его синтетические аналоги. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 4, с. 474-490.
 15. Арутюнян А. А., Мамян С. С., Степанян Г. М., Пароникян Р. В. Синтез, противоопухолевые и антибактериальные свойства новых алкилированных пиримидинов. Хим. фарм. ж., 2013, т. 47, № 6, с. 19-21.
 16. Арутюнян А. А. Синтез 2,4,6-тризамещенных 5-(2-алкилсульфанил)этилпиримидинов и некоторые их превращения. ЖОРХ, 2013, т. 49, вып. 12, с. 1773-1777.
 17. Арутюнян А. А. Синтез бисарилметильных производных пиримидинов и хинолинов. ЖОРХ, 2014, т. 50, вып. 1, с. 66-68.
 18. Арутюнян А. А. Синтез тетра- и пентазагетероциклических систем и производных бензимидазо[1,2-c]хиназолина. ЖОРХ, 2014, т. 50, вып. 1, с. 100-105.
 19. Арутюнян А. А. Синтез новых пента- и гексациклических полиазотистых конденсированных гетероциклических систем из 2-(цианометил)бензимидазола. ЖОРХ, 2014, т. 50, вып. 1, с. 152-153.
 20. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. Синтезы производных новой гетероциклической системы нафто[1'',2'' :4,5]имидазо[2',1' :6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина и замещенных алканкарбоновых кислот. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, № 2-3, с. 214-223.
 21. Арутюнян А. А. Синтез замещенных 5-[2-(4-металлил-5-сульфанил), 5-[2-(4-фенил-5-(S-арилметил)сульфанил-1,2,4-триазол-3-ил)- и 2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропилпиримидинов. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, № 4, с. 411-417.
 22. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Чижмаритян С. Г., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. Одностадийный синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов, амидов и бензоксазолилэтилпиримидина конденсацией замещенных 2-фенилпиримидин-5-илпропановых кислот с ароматическими аминами в полифосфорной кислоте. ЖОРХ, 2015, т. 51, вып. 3, с. 373-376.
 23. Арутюнян А. А. Синтез новых 2,4,5,6-тетразамещенных пиримидинов. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 1, с. 81-87.

24. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Чишмаритян С. Г., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. Синтез и свойства производных пиримидин-5-илпропановых кислот и 8-арил-4-метил- и 4,6-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-7-онов. *ЖОрХ*, 2015, т. 51, вып. 5, с. 722-726.
25. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Чишмаритян С. Г., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Сукасян Р. С., Григорян А. С. Синтез и свойства новых производных бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидина. *ЖОрХ*, 2015, т. 51, вып. 5, с. 727-730.
26. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Галстян М. В., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Сукасян Р. С., Григорян А. С. Синтез новых пиримидинов и поликонденсированных азаетероциклов. Сб. трудов "Некоторые успехи органической фармацевтической химии". Ереван, НАН РА, 2015, вып. 2, с. 299-310.
27. Арутюнян А. А. N-(4-Метокси-3-нитро)бензильные производные некоторых азотсодержащих гетероциклов. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 1, с. 83-86.
28. Арутюнян А. А., Сукасян Р. С., Григорян А. С. MAO-ингибирующие свойств некоторых новых замещенных пиримидинов и конденсированных азаетероциклов. *Биол. ж. Армении*, 2016, т. 68, № 1, с. 60-63.
29. Арутюнян А. А., Авакимян Дж. А., Степанян Г. М. Антибактериальные свойства некоторых полициклических гетероциклов на основе пиримидина и бензимидазола. *Биол. ж. Армении*, 2016, т. 68, № 2, с. 88-91.
30. Арутюнян А. А. Одностадийный синтез конденсированных пиримидинов по реакции замещенных 3-(пиримидин-5-ил)пропановых кислот с *орто*-диаминами: дальнейшее расширение границ. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 2, с. 252-256.
31. Арутюнян А. А. Аналоги ациклических нуклеозидов - карбоксии, карбоксиалкил- и алкилсульфанилпроизводные 1,6-дигидропиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 1-2, с. 101-110.
32. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. Новые производные бензо[4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 266-273.
33. Арутюнян А. А., Гаспарян Г. В., Сукасян Р. С., Григорян А. С. Новые сильные ингибиторы моноаминоксидазы: 3-(2-циклопентил- и изобутилсульфанилэтил)пиридо[1,2-a]пиримидины. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 362-365.
34. Арутюнян А. А. Новый общий метод синтеза производных гетероциклических систем бензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидина и бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолина. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 7, с. 1018-1023.
35. Арутюнян А. А. 4-Метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин. В сб. "Синтезы гетероциклических соединений", НАН РА, Ереван, 2016, вып. 18, с. 75-76.
36. Арутюнян А. А. 8-Метокси-4-оксо-2-хлор-4Н-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-карбальдегид. В сб. "Синтезы гетероциклических соединений", НАН РА, Ереван, 2016, вып. 18, с. 82-83.
37. Арутюнян А. А. Бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины: синтез и биологические свойства. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 4, с. 472-485.

ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ԱՐԹՈՒՐ ԱՐՄԵՆԻ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՊԻՐԻՄԻՂԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԲԱԶՄԱՑԻՎԼԻԿ ԱԶԱՀԵՏԵՐՈՑԻՎԼԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ ԱՍՓՈՓԱԳԻՐ

Իրականացվել է օդակուրմ տարբեր ֆունկցիոնալ տեղակալիչներ պարունակող տեղակալված նոր պիրիմիդինների սինթեզ, ինչպես նաև մշակվել են սկզբունքորեն նոր հետերոցիկլիկ միացությունների սինթեզի նոր եղանակներ՝ աննեյացված պիրիմիդինների, բենզիմիդազոլների, պիրիդինների և այլ հետերոցիկլիկ միացությունների հիման վրա:

Նախկինում անհայտ 5-տեղակալված 2,4-դիմեթիլ-1,6-դեհիդրո-6-պիրիմիդինները փոխազդեցության մեջ դնելով արոմատիկ ալդեհիդների և 1-մեթիլիզատինի հետ սինթեզվել են 2-ստիրիլպիրիմիդինի ածանցյալներ և ցույց է տրվել, որ ռեակցիան ռեգիոսելեկտիվ է :

Սինթեզվել են նոր 2,4-երկտեղակալված 5- և 6-մեթիլպիրիմիդիններ, պիրիմիդինների նոր զուգակցումներ տարբեր հետերոցիկլների հետ և նոր հետերոդիարիլմեթաններ: Իրականացվել է ուրացիլի, 5-հալոգենուրացիլի, բենզիմիդազոլի, իզատինի և 6-ազաուրացիլի վերաացիլացված β-D-ռիբո-ֆուրանոզիլային և α-D-գլյուկոպիրանոզիլային ածանցյալների N-ալկիլացումը տեղակալված բենզիլքլորիդներով և ցույց է տրվել ալկիլացման ռեակցիայի ռեգիոսելեկտիվությունը:

Սինթեզվել են մի շարք 5-պիրիմիդինիլկարբոնաթթուներ և ուսումնասիրվել է վերջիններիս ռեակցիան արոմատիկ ամինների հետ:

6-Մեթոքսի-1,3-բենզոթիազոլ-2-ամինի և ալկիլմալոնաթթվի էսթերների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են նոր 3-տեղակալված 2-հիդրօքսի-8-մեթօքսի-4H-բենզոլ[4,5]թիազոլ[3,2-a]պիրիմիդին-4-ոններ, որոնց կառուցվածքը միանշանակ ապացուցվել է ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի օգնությամբ:

Առաջին անգամ պոլիցիկլիկ ազահետերոցիկլների սինթեզում առաջարկվել և արդյունավետորեն կիրառվել են մատչելի 2-ֆենիլ- և (4-մեթիլֆենիլ)-6-մեթիլ-3,4-դեհիդրո-4-օքսոպիրիմիդին-5-իլ-պրոպանա- և 2-մեթիլպրոպանա-, ինչպես նաև 3-(6-մեթիլ-4-օքսո-2-թիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրո-5պիրիմիդինիլ)պրոպանա- և 2-մեթիլպրոպանաթթուներ: Տեղակալված 2-արիլպիրիմիդին-5-իլ-պրոպանաթթուների ռեակցիան 1,2-դիամինների հետ՝ ՊՖԹ-իմիջավայրում, իսկ տեղակալված 2-թիօքսոպիրիմիդին-5-իլ-պրոպանաթթուների դեպքում՝ նոր երկկատալիտիկ համակարգի ներկայությամբ (ՊՖԹ/ $ZnCl_2$) ստացվել են իմիդազո-, բենզոլ[4,5]-իմիդազո- և նաֆտո[1",2": 4,5]իմիդազո-[2', 1': 6,1]պիրիդոլ[2,3-d]պիրիմիդինների եռ, տետրա- և պենտացիկլիկ հետերոցիկլիկ համակարգեր: 2-ամինո-, օքսո-, մեթիլտեղակալված 6-մեթիլ-3,4-դեհիդրո-4-օքսոպիրիմիդին-5-պրոպանաթթուների և 2H- տեղակալված թթվի փոխազդեցությունը 1,2-բենզոլդիամինի հետ նման պայմաններում հանգեցնում է միայն ալկիլիկ արգասիքների առաջացմանը: Քննարկվել է էլեկտրոնային և տարածական էֆեկտների ազդեցությունը հայտ-

նաբերված հետերոցիկլանոն ռեակցիայի հնարավոր ընթացքի վրա, իսկ 1,2-նաֆտալինդիամինի դեպքում՝ ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի մեթոդով ապացուցվել է նշված ռեակցիայի ռեգիոսելեկտիվությունը:

Որպես ելային միացություն օգտագործելով 2-ֆենիլ-3,4-դիհիդրո-4-օքսոպիրիմիդին-5-կարբոնաթթուն՝ սինթեզվել է նոր հետերոցիկլիկ համակարգ բենզիմիդազոլ[1,2-c]պիրիմիդոլ-[5,4-e]պիրիմիդինի 6-թիօքսածանցյալ:

Սինթեզվել են 5,6-դիհիդրոբենզո[4,5]իմիդազոլ[1,2-c]սինազոլին-6-թիոնի 6-արիլմեթիլսուլֆանիլ ածանցյալներ:

2-(3-իանոմեթիլ)բենզիմիդազոլի կոնդետումը հետերոցիկլիկ օքսոկարբալդեհիդների հետ, իսկ 2-հիդրօքսի-4H-պիրիդոլ[1,2-a]պիրիմիդին-4-ոնի փոխազդեցությունը արոմատիկ ալդեհիդների հետ հանգեցրել է պենտա- և հեքսացիկլիկ հետերոցիկլիկ նոր համակարգերի ածանցյալների առաջացման:

Մշակվել է բենզո[4,5]իմիդազոլ[1,2-a]պիրիմիդինի և բենզո[4,5]իմիդազոլ[2,1-b]-սինազոլինի սինթեզի սկզբունքորեն նոր մեթոդ՝ բենզիմիդազոլի ցիկլիկ համակարգի աննելացմամբ՝ տեղակալված պիրիմիդինային և խինազոլինային ցիկլերի կասկադային մեխանիզմով: Վերը նշված ռեակցիայի քիմիզմն առաջարկվել է մեր կողմից օգտագործելով ANRORC մեխանիզմը: Սինթեզն իրականացվել է 1,2-բենզոլդիամինի, տեղակալված 2-ալկիլսուլֆանիլպիրիմիդինների և 2-ալկիլսուլֆանիլսինազոլինների փոխազդեցությամբ՝ համատեղ միաձուլման ճանապարհով առանց կատալիզատորի օգտագործման:

Սինթեզված միացությունների կառուցվածքն ապացուցվել է ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական մեթոդների կիրառմամբ՝ մասս-սպեկտրոսկոպիա, ռենտգենական կառուցվածքային անալիզ, ^1H - և ^{13}C - սպեկտրոսկոպիաներ (^{13}C , երկբեզոնանսային մեթոդ, DEPT, HMQC և NOESY):

Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունների արդյունքում առաջին անգամ հայտնաբերվել են արտահայտված հակամանրէային և անտիմոնոամֆինոքսիդազային հատկություններով օժտված միացություններ, որոնք էլ հնարավորություն ընձեռեցին գտնել որոշակի օրինաչափություններ վերջիններիս կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև:

Պիրիդոլ[1,2-a]պիրիմիդին-4-ոնների շարքում իրականացված կենսաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքում հայտնաբերվել են անտիմոնոամֆինոքսիդազային ակտիվություն ունեցող միացություններ: Պարզվել է, որ մեր կողմից սինթեզված 2-հիդրօքսի-3-(2-իզոբուտիլսուլֆանիլէթիլ)-4H-պիրիդոլ[1,2-a]պիրիմիդին-4-ոնն, ունենալով ինդոպան հայտնի պատրաստուկին հավասար անտիմոնոամֆինոքսիդազային ազդեցություն, գրեթե 6 անգամ պակաս թունավոր է:

**STUDIES IN THE FIELD OF THE PYRIMIDINES AND POLYCYCLIC
AZAHETEROCYCLES SYNTHESIS**

SUMMARY

The synthesis of the novel substituted pyrimidines with various functional substituents in the ring was realized and principally new syntheses of polycyclic heterocyclic compounds were developed based on annelated pyrimidines, benzimidazoles, pyridines and other heterocycles. 2-Styryl derivatives of pyrimidines were synthesized by the reaction of previously unknown 5-substituted 2,4-dimethyl-1,6-dihydro-6-pyrimidines with some aromatic aldehydes and 1-metylisatine, and it was shown that the reaction proceeds regioselectively. New 2,4-disubstituted 5- and 6-methylpyrimidines, new pyrimidine conjugates with various heterocycles as well as new heterydiarylmethanes were synthesized.

N-alkylation of uracil, 5-halogenuraciles, benzimidazoles, isatine and peracylated β -D-ribofuranosyl, and α -D-glucopyranosyl derivatives of 6-azauracil by substituted benzylchlorides was carried out and regioselectivity of alkylation reaction was shown. A series of 5-pyrimidinylcarbonic acids were synthesized and their reactions with aromatic amines have been studied.

By the reaction of 6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-amine with substituted malonic esters new 3-substituted 2-hydroxy-4H-benzo [4,5] triazolopyrimidine-4-ones were synthesized, the structure of which unambiguously was proved by X-ray structural analysis.

For the first time in the synthesis of polycyclic azaheterocycles readily available 2-phenyl- and (4-methylphenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-4-oxopyrimidine-5-ylpropanoic and 2-metilpropanoic- and 3- (6-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl) propanoic- and 2-methylpropanoic acids were proposed and effectively used. By the reaction of substituted 2-arylpyrimidinyl-5-ylpropanoic acid and 1,2-diamines in polyphosphoric acid (PPA) and substituted 2-thioxopyrimidine-5-ylpropanoic acids in the presence of a new bicatalytic PPA / ZnCl₂ system tri-, tetra- and pentacyclic heterocyclic systems of imidazo-, benzo[4,5]imidazo- and naphtho[1', 2': 4,5]imidazo[2', 1': 6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine were obtained.

2-Amino-, oxo-, methylsubstituted 6-methyl-3,4-dihydro-4-5-oxopyrimidine-5-ylpropanoic acids and 2H-substituted acid reaction with 1,2-benzenediamine under similar conditions results in the formation of only acyclic products. The influence of electronic and steric effects on the process of the revealed heterocyclization reaction was discussed, and in the case of 1,2-naphthalenediamine by X-ray structural analysis regioselectivity of the reaction was proved.

Using 2-phenyl-3,4-dihydro-4-oxopyrimidine-5-carboxylic acid as a starting reagent new heterocyclic system: 6-thioxoderivative of benzimidazo [1,2-c]pyrimido[5,4-e]pyrimidine was synthesized.

6-Arylmethylsulphanilic derivatives of 5,6-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-c]-quinazoline-6-thione were synthesized.

By condensation of 2- (cyanomethyl) benzimidazole with heterocyclic *o*-chloro-carbaldehydes and 2-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-one with aromatic aldehydes, derivatives of the new penta- and hexacyclic heterocyclic systems were synthesized.

A fundamentally new method for synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine and benzo[4,5]imidazo-[2,1-b]quinazoline has been developed by benzimidazole ring system annulation by substituted pyrimidine and quinazoline rings cascade mechanism.

We offered the chemistry of the above mentioned reaction using ANRORC mechanism. The synthesis was performed by co-melting 1,2-benzenediamine, substituted 2-alkylsulfanylpyrimidines and 2-alkylsulfanylquinazolines in the absence of any catalyst.

Structure of the synthesized compounds was proved by contemporary physico-chemical methods, including mass spectrometry, X-ray analysis, IR and NMR spectroscopy (^1H and ^{13}C NMR, double resonance technique, DEPT, HMQC and NOESY).

The study of biological activity of the synthesized compounds has allowed for the first time to reveal compounds with strongly pronounced antibacterial and antimonoaminoxidase properties and to find certain correlation between the structure and their biological activity.

As a result of biological research in a series of pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-ones the compounds with antimonoaminoxidase activity were found out. It turned out that 2-hydroxy-3-(2-isobutylsulfanylethyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-one, showing similar antimonoamineoxidase activity as the known drug indopan, almost 6 times is less toxic.

